

염증성 장질환에서 5-aminosalicylate에 의해 발생한 재발성 급성 심낭염

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

최아라 · 김미나 · 이지훈 · 이용강 · 박윤희 · 신혜선 · 오탁근 · 박희진
박민석 · 임승택 · 박수정 · 홍성필 · 김태일 · 김원호 · 천재희

Recurrent Acute Pericarditis Induced by 5-aminosalicylates in a Patient with Inflammatory Bowel Disease

A Ra Choi, M.D., Mi Na Kim, M.D., Ji Hoon Lee, M.D., Yong Kang Lee, M.D., Yoon Hea Park, M.D.,
Hye Sun Shin, M.D., Tak Geun Oh, M.D., Hee Jin Park, M.D., Min Suk Park, M.D., Seungtaek Lim, M.D.,
Soo Jung Park, M.D., Sung Pil Hong, M.D., Tae Il Kim, M.D., Won Ho Kim, M.D., Jae Hee Cheon, M.D.

Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Inflammatory bowel disease (IBD) is an idiopathic chronic inflammation of the intestines. IBD treatment may require anti-inflammatory agents such as sulfasalazine or 5-aminosalicylate (5-ASA) and immunomodulators to control the symptoms. However, these agents have a variety of common adverse effects such as nausea, vomiting, skin rash, leukopenia, thrombocytopenia, and infections. Moreover, rare side effects such as nephrotic syndrome, pneumonitis, and pericarditis can occur. A 21-year-old male was admitted to the hospital due to acute chest pain, fever, and sweating. The patient had a history of Crohn's disease and had been taking mesalazine for 3 weeks. Chest x-ray, echocardiography, and clinical manifestations revealed that the patient had acute pericarditis. However, we did not recognize the relationship between these findings and 5-ASA at that time. Two years later, the patient took 5-ASA again, and similar symptoms occurred, which led us to confirm that he suffered from pericarditis induced by this drug. We report a case of acute recurrent pericarditis that developed after taking 5-ASA for IBD treatment with a review of the literature. (*Intest Res* 2012;10:289-294)

Key Words: Crohn Disease; Colitis, Ulcerative; Mesalamine; Pericarditis

서 론

염증성 장질환은 장에 발생하는 원인 불명의 만성적인 염증을 뜻하며, 통상적으로 특발성 염증성 장질환인 궤양성 대장염과 크론병을 지칭한다. 우리나라의 경우 매년 10만 명에 2-3명씩 발병하는 것으로 알려져 있으며, 유병률 또한 인구 10만 명당 크론병은

11.24명, 궤양성 대장염은 30.87명에 달한다.¹ 이는 서구 국가에 비하여 낮은 수치이긴 하지만, 최근 들어 식생활의 서구화, 위생 상태 개선 등으로 인하여 빠르게 증가하는 추세를 보이고 있다.² 염증성 장질환의 발병 기전은 명확히 알려져 있지 않지만, 비정상적으로 활성화된 면역 세포가 장 점막을 공격하면서 염증 반응을 일으키는 것으로 생각된다.

접수 : 2011년 8월 22일 수정 : 2011년 10월 20일

승인 : 2011년 11월 2일

• 연락처 : 천재희, 서울시 서대문구 연세로 50 (120-752)
연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소
Tel: 02) 2228-1990, Fax: 02) 393-6884
E-mail: GENIUSHEE@yuhs.ac

Received August 22, 2011. Revised October 20, 2011.

Accepted November 2, 2011.

• Correspondence to : Jae Hee Cheon, M.D., Ph.D., Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1990, Fax: +82-2-393-6884
E-mail: GENIUSHEE@yuhs.ac

염증성 장질환의 치료는 주로 sulfasalazine 또는 5-aminosalicylic acid (5-ASA)와 같은 항염증 제제와 스테로이드와 같은 비특이적 면역억제제를 사용한다. 스테로이드는 관해 유도에는 효과가 있지만 유지에는 효과가 없다.³ 또한 스테로이드 의존적이거나 불응할 경우 azathioprine (AZA), 6-mercaptopurine (6-MP) 등의 면역억제제를 사용하지만,⁴ 효과가 나타날 때까지 작용시간이 길고, 체장염, 발열, 발진, 오심, 설사 등으로 나타나는 알레르기 반응과 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 간염, 감염 등의 부작용이 발생할 수 있다.⁵

Sulfasalazine은 sulfapyridine과 5-ASA가 아조 결합된 분자로서 대장에서 박테리아에 의해 두 분자가 분리된 후 sulfapyridine은 간에서 대사되어 소변으로 배설되며 5-ASA는 장에 남아서 프로스타글란딘 합성을 억제하여 항염증 효과를 나타낸다. 설사, 오심, 경련 등의 흔한 부작용 이외에도, 두통, 피부 과민 반응, 모발 손실 등의 흔하지 않는 부작용도 유발하는 것으로 알려져 있으며, 특히 급성 체장염이나, 신증후군 등의 매우 드문 부작용을 유발하기도 한다.⁶ 두 분자 중 sulfapyridine이 주로 부작용을 일으키므로 최근에는 5-ASA 분자만으로 구성된 약제가 개발되었으며 이를 mesalamine 또는 mesalazine이라 부른다. 이는 기존의 sulfasalazine에 비하여 부작용이 현저히 적은 것으로

알려져 있지만, 알레르기성 폐반응, 심낭염 등의 드문 부작용을 일으킬 수 있다.⁷ 그 중 5-ASA 사용 이후의 급성 심낭염은 발생 빈도가 매우 낮아 의심하지 않으면 진단이 어려우므로 치료가 늦어질 수 있어 주의를 요한다.⁸ 저자들은 미확정 장염 치료과정에서 5-ASA에 의하여 유발된 것으로 확진된 심낭염 증례에 대하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

21세 남자가 내원 두 달 전부터 혈성 설사가 반복되어 한 달 전 타 병원에서 시행한 대장내시경에서, 에스자결장부터 맹장까지 사행성 궤양과 함께 조약돌 모양의 점막 소견이 관찰되고 조직 검사 결과 산재된 다핵성 거대세포가 관찰되어 크론병으로 진단받았다 (Fig. 1). 환자는 이전에 항문 주위의 누공으로 3차례 수술받은 과거력이 있었다. 당시 크론병 활동지수 (CAI)는 300으로, Pentasa SR[®] 하루 3,000 mg으로 증상이 조절되어 퇴원하였으나, 투약 3주 후 식은 땀을 동반한 조이는 양상의 급성 흉통을 호소하여 타 병원 응급실로 내원하였다. 급성 심낭염 진단 하에 aspirin 2,000 mg을 복용하였으나 증상은 호전되지 않고 발열이 발생하여, 응급실 내원 5일째부터 predni-

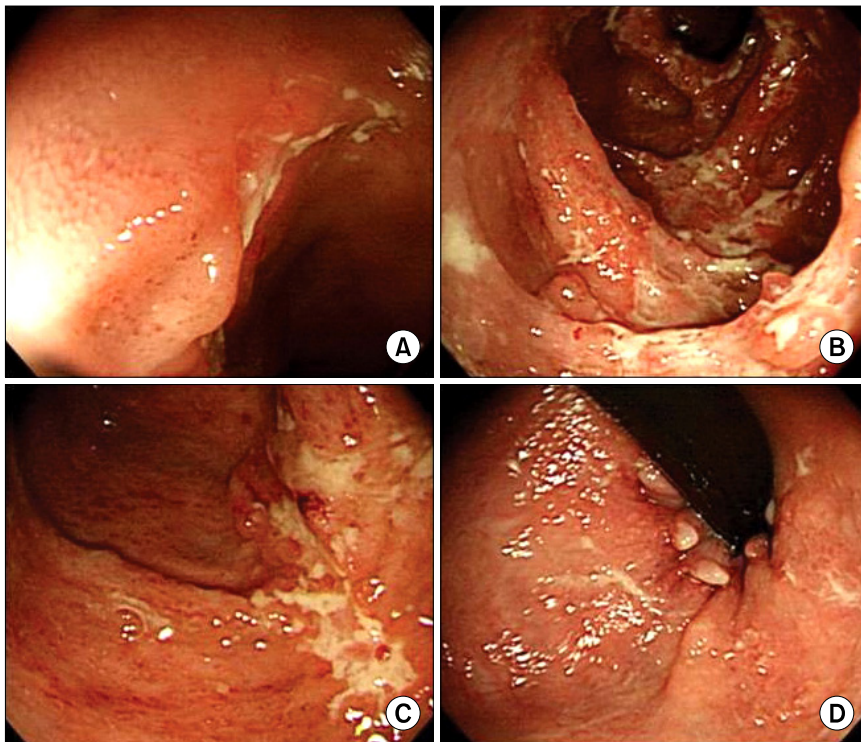


Fig. 1. Colonoscopic finding. Skin tags on the anus and serpinginous ulcers in the cecum, sigmoid colon and the rectum are noted. Linear serpinginous ulcers in the cecum (A), the sigmoid colon (B), and the rectum (C). Ulcers and skin tags in the anus (D).

solone 40 mg을 추가하였음에도 흡기시 흉통, 혈성 설사 및 전신 부종이 지속되어 본원으로 전원되었다.

내원 당시 생체 징후는 혈압 106/79 mmHg, 맥박수 75회/분, 호흡수는 14회/분, 체온은 36.6°C이었다. 문진 결과 흡기시 흉통, 변에 피가 묻어 나오는 정도의 혈성 설사 2-3회/일, 체중 증가(8 kg/2일) 이외에 특이 소견은 없었으며, 이학적 검사에서 급성 병색을 보였고, 의식은 명료하였다. 피부는 따뜻하고 건조하였으며, 피부 긴장도는 정상이었다. 결막은 창백하지 않았고, 흉부 청진상 폐음은 정상이었으나 심음은 마찰음이 청진되었으며, 장음은 정상이었고, 복부 압통이나 반발통은 관찰되지 않았다. 간이나 비장은 만져지지 않았으며, 양측 늑골 척추각 압통은 없었고 양쪽 하지에 함요 부종이 관찰되었다.

일반혈액검사 결과 백혈구 7,970/ μ L (호중구 89.5%), 혈색소 8.4 g/dL, 혈소판 496,000/ μ L, 적혈구침강속도 104 mm/hr이었다. 일반화학검사 결과 albumin 감소(2.9 mg/dL) 이외 신기능, 간기능 및 혈액응고검사는 정상이었다. CK 92 IU/L, CK-MB 2.34 ng/mL, troponin-T (정량) 0.243 ng/mL이고 N-terminal pro B-type natriuretic peptide 5788.00 pg/mL로 상승하였고, CRP는

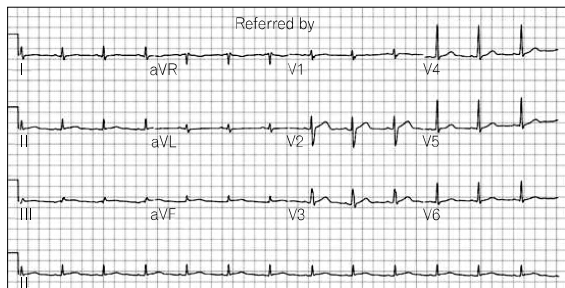


Fig. 2. An electrocardiographic finding. Nonspecific ST and T waves abnormality and prolonged QT are noted.

11.7 mg/dL로 증가되었다. 심전도 결과 정상 동 리듬이나, 비정상 ST, T파 및 QT 연장 소견 보였고(Fig. 2), 흉부촬영에서 경도의 심비대가 관찰되었다(Fig. 3A). 심초음파 결과, 우심방이 확장되고 환상 확장에 따른 삼첨판 역류 및 비정상적 중격 움직임이 관찰되었으나 분출율은 정상이며 협착성 생리는 보이지 않았다(Fig. 3B). 또한, 심낭 삼출액은 관찰되지 않아 심낭 천자는 시행하지 않았다.

급성 심낭염으로 판단하여 ibuprofen 1600 mg으로 변경하고, prednisolone 40 mg, mesalazine 3,000 mg을 유지하면서 퇴원 후 외래에서 약물의 용량을 조절하기로 하였다. 이후 복통 및 흉통이 호전되고 크론병 활동 지수가 70 미만으로 감소하여 ibuprofen 400 mg으로 감량하였고, 약제 부작용에 의한 심낭염을 완전히 배제하지 못하였기 때문에 다른 약물은 중단하였다. 내원 4주째, 염증 및 감염성 장질환을 배제하기 위해 추적 대장내시경을 시행하였고, 말단 회장부에서 간만곡부까지 지도형 치유 궤양과 반흔만이 관찰되어 ibuprofen 이외의 약제는 복용하지 않고 경과 관찰하였다. 내원 5주째 시행한 심초음파에서도 우심방 크기가 감소하고, 정상 분출률을 보이며, 삼첨판 역류 정도도 감소하는 호전 양상을 보였다. 한 달 후 혈성 설사 및 중등도 복통이 재발하고, CDAI가 205로 증가하여, 5-ASA 재처방 대신 AZA 50 mg을 처방하였다.

AZA 복용 3주 후 구토와 복통이 발생하여 다시 응급실을 내원하였고, 혈청 아밀라아제와 리파아제가 각각 256 U/L와 737 U/L로 상승되어 있었다. 복부전산화단층촬영에서 췌장 주위의 부종 및 췌장염에 의한 위전정부와 십이지장의 이차적 비후가 관찰되었다. AZA에 의한 약제 유발성 급성 췌장염으로 판단하여, AZA 약물을 중단하고 금식과 내과적 보존적 치료를 통해 췌장염이 호전되어 퇴원하였다.

임상 증상이 심하지 않아 모든 투약을 중지하고 외

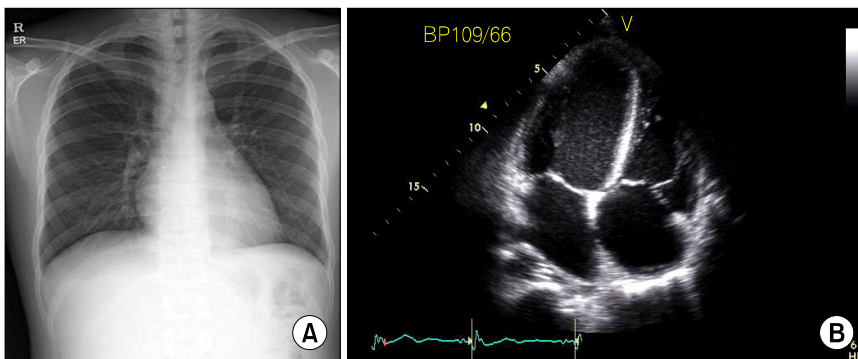


Fig. 3. (A) A chest X-ray finding. Mild cardiomegaly is shown. (B) An echocardiography finding. Right atrial enlargement is noted, but no pericardial effusion is seen.

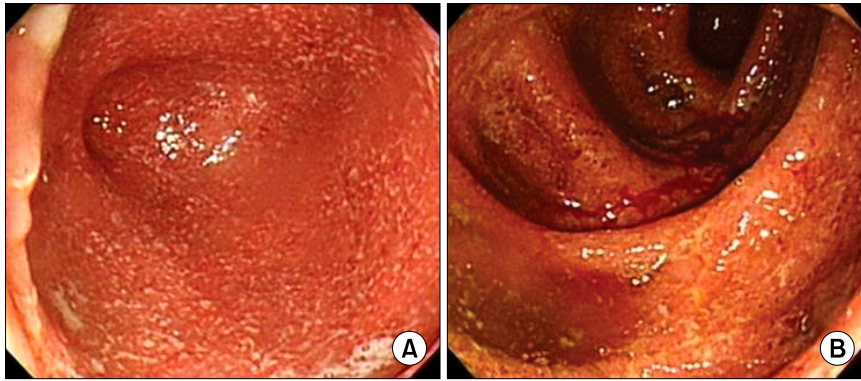


Fig. 4. Colonoscopic findings. Erythematous and edematous mucosal changes with exudates in the ascending colon, transverse colon, sigmoid colon and the rectum are noted. Erythematous and edematous mucosal changes with exudates in the cecum and ascending colon (A), and sigmoid colon (B).

래에서 경과 관찰하던 중, 20개월 만에 다시 혈변과 복통을 호소하여 대장내시경을 시행하였고, 발적, 종창, 삼출물 등을 동반한 장염 소견과 조직검사 결과 활동성 만성 장염이 보고되어 궤양성 대장염으로 진단하였다(Fig. 4). 궤양성 대장염 치료를 위해 balsalazide (colazal[®]) 6,750 mg을 처방하였으나 일주일 복용 후 흉통이 재발하여 복용을 중단하고 경과 관찰하였다. 처음 내원 시에도 5-ASA에 의한 급성 심낭염의 가능성을 고려하였으나 확진할 만한 증거가 없어 진단내리지 못하였지만, 2년여 후 balsalazide를 재투약하고 과민반응이 발생한 것을 보고, 뒤늦게 5-ASA 유발 급성 심낭염을 확진할 수 있었다.

이후 환자는 복통이 악화되고, 부분 메이요 점수 (Partial Mayo Score)가 7점으로 증가하여, infliximab (5 mg/kg)을 투약하였다. 이후 1점으로 호전되었으며, 현재까지 6차례 투약하였고 앞으로 유지 예정이다.

고 찰

명확한 염증성 장질환의 증거가 있으나, 임상적, 내시경적, 조직학적, 혈청학적 증거들이 크론병 또는 궤양성 대장염으로 확진하기에는 불충분한 경우 미확정 대장염이라고 정의한다.⁹ 이 환자는 대장내시경 소견 및 조직검사 결과와 치료 병력을 고려하여 크론병으로 진단하였으나, 추적 대장내시경에서는 오히려 궤양성 대장염을 시사하는 소견을 보여 미확정 대장염으로 생각하였고, 최종적으로는 궤양성 대장염으로 진단하였다. 처음 크론병으로 진단받고 5-ASA를 복용하면서 급성 흉통이 발생하였으나, 당시에는 약제에 의한 급성 심낭염을 확진하지 못하여, 심낭염 치료 중에도 5-ASA를 유지하였다. 당시 5-ASA를 복용함에도 흉통 및 복통이 호전되었던 것은 병용하였던 스테로이드에 의한 효과로 판단된다. 이후 다시 증상이 악

화되어 AZA를 사용하였으며, 결과적으로 AZA 유발성 궤양성 대장염까지 보고되어 모든 약제를 중단하였다. 2년 후 장 증상이 재발되어 balsalazide를 일주일 복용 후 흉통이 재발함으로써, 비로소 5-ASA와 급성 심낭염의 인과관계를 확정적으로 증명할 수 있었다. 이번 증례는 염증성 장질환 환자 치료 시 치료 약제에 의하여 발생할 수 있는 부작용을 조기에 감별진단하고 치료하는 중요성에 대해 시사하는 바가 큰 증례이다.

5-ASA에 의하여 유발되는 심낭염은 주로 약물 복용을 시작한지 2-4주 이내에 흉통 등의 급성 심낭염 징후 및 증상이 발생하며, 약제 중단 이후 1-2주에 걸쳐 점진적으로 증상이 호전되는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 이번 증례에서도 5-ASA 복용 3주째 급성 심낭염 유사 증상으로 응급실을 내원하였고, 장 증상이 호전되면서 약제 중단한 이후 심낭염 관련 증상 및 심초음파 소견도 호전되었다. 무엇보다도 이후 balsalazide를 복용하면서 유사 증상이 재발하는 것으로 보아 임상적으로 5-ASA 유발성 급성 심낭염을 진단할 수 있었다.¹¹

하지만 약물 유발성 질환을 진단하기 위해서는 다른 원인들이 우선적으로 배제되어야 한다. 심낭염은 갑상선 호르몬 이상 및 자가면역질환, 결핵균 또는 바이러스 감염 등과의 관련이 있다. 비록 이번 증례에서는 초기에 5-ASA 유발 급성 심낭염을 강력히 의심하지 못하였고, 재복용 이후 유사 증상들을 경험하고 뒤늦게 진단하였기에 위와 같은 검사들을 진행하지 못하였지만, 추가 검사들이 시행되었더라면 진단에 더 도움이 되었을 것이다.

국내에는 5-ASA에 의한 급성 심낭염 증례가 보고된 바 없으며, 전세계적으로도 최근까지 10증례 미만으로 보고되었을 정도로 드문 부작용으로 알려져 있고,¹² 아직까지 5-ASA 유발성 급성 심낭염의 진단 기준에 대하여 정립된 지침은 없다.¹³ 다만 약물 투약 이

후 흉통, 발열 등의 증상 발현과 심낭 손상을 시사하는 심전도의 변화를 보이고, 약물 중단 시 임상 증상 및 심전도의 호전 등을 보인다면 진단의 단서로 삼을 수 있다.¹⁴ 또한 가능성 있는 약물을 재차 투여하는 유발 검사를 시행하는 것이 진단에 결정적인 단서를 제공할 수 있지만, 질병의 중증도를 생각할 때, 확진을 위한 경우 유발 검사를 모든 의심 환자에서 시행하기에는 현실적인 어려움이 있다.¹⁵ 그래서 기존 보고된 증례에서는 한 차례의 약물 투여에 의한 증상 발현과 약물 중단 이후 호전되는 것으로 급성 심낭염을 진단하였지만, 이번 증례에서는 초기 발병 시 약물에 의한 심낭염을 강력히 의심하지 못하였기 때문에 오히려 다시 투약하고 유사증상이 발생하는 것까지 확인할 수 있었다. 즉, 2회의 약물자극 검사에서 양성 소견으로 5-ASA 유발성 심낭염을 확진하였다.

이러한 5-ASA 또는 sulfasalazine과 심낭염과의 관계는 이전의 증례 보고를 통하여 제기되었으나, 그 기전은 명확히 알려져 있지 않다.¹⁶ 인과 관계를 보다 명확히 정립하고, 부작용의 발현을 특성화하고자 MEDLINE을 사용하여 1966부터 2002년까지 발표된 9증례들을 정리하여 발표하기도 하였다.¹² 참고문헌들에는 면역글로불린 E 매개성 알러지 반응, 직접적인 심장독성, 인체 항원 반응 및 세포 매개 과민성 등과의 관련 기전에 대하여 언급되어 있다.¹⁷ 이러한 가설에 따르면 5-ASA 또는 sulfasalazine에 대한 항체들이 심막과 교차반응을 유발하여 염증을 발생시킨다고 한다.¹⁷ 즉, 5-ASA에 의하여 심낭염이 유발된 환자에서는 olsalazine이나 sulfasalazine 등도 심막과 교차반응을 일으킬 수 있으므로, 이미 한 차례 약물에 의한 부작용을 경험했던 환자에서는 이후 약물 선택 시 유사한 계열의 약물 사용에는 각별한 주의가 필요하다.¹²

5-ASA에 의한 심낭염은 생명을 위협하는 과민 반응으로, 즉각적인 진단과 치료를 요한다.⁸ 약물 유발성 심낭염의 치료는 아스피린과 같은 항염증 제제의 투여보다는 원인 약물의 중단과 스테로이드의 사용이 더 우선이므로,¹⁴ 5-ASA를 복용하는 환자가 흉통을 호소하며 심음에서 마찰음이 청진되고 심전도의 변화가 관찰된다면, 약물에 의한 부작용을 고려하여야 하며, 다른 원인이 없다면 즉시 약물을 중단하고 스테로이드를 사용하여야 한다.

염증성 장질환은 최근 산업화 및 생활환경의 서구화로 인하여 빠르게 증가하고 있어 향후 유행병 및 발병률의 지속적인 증가가 예상되므로, 질병의 진단 및 치료뿐 아니라, 치료 과정에서의 부작용, 합병증에 대한 정확한 이해가 요구된다. 이번 증례는 염증성 장질

환에서 드문 부작용인 면역조절제 사용에 따른 급성 체장염과 5-ASA에 의한 급성 심낭염이 연이어 발생한 매우 드문 증례이다. 이번 증례를 통하여 실제 임상 영역에서 환자의 병력 청취 및 약제의 기전과 발생 가능한 부작용에 대한 이해가 얼마나 중요한지, 또 약제 사용 시기와 임상적인 증상 발현 시기의 관련성을 신속히 인지하는 것이 치료에 있어서 얼마나 중요한 것 인지를 재고하는 계기가 되었으면 한다. 이에 저자들은 염증성 장질환의 치료과정에서 발생한 합병증들을 보고함으로써 유사한 환자에서 감별 진단 및 대처에 도움을 주고자 하는 바이다.

REFERENCES

1. Kim ES, Kim WH. Inflammatory bowel disease in Korea: epidemiological, genomic, clinical, and therapeutic characteristics. *Gut Liver* 2010;4:1-14.
2. Leong RW, Lau JY, Sung JJ. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:646-651.
3. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-260.
4. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-489.
5. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-678.
6. Loftus EV Jr, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:179-189.
7. Woltsche M, Woltsche-Kahr I, Roeger GM, Aberer W, Popper H. Sulfasalazine-induced extrinsic allergic alveolitis in a patient with psoriatic arthritis. *Eur J Med Res* 2001;6:495-497.
8. Ishikawa N, Imamura T, Nakajima K, et al. Acute pericarditis associated with 5-aminosalicylic acid (5-ASA) treatment for severe active ulcerative colitis. *Intern Med* 2001;40:901-904.
9. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, et al; Pathology Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Diseases. Indeterminate colitis: a review of the concept--what's in a name? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:850-857.
10. Kaiser GC, Milov DE, Erhart NA, Bailey DJ. Massive pericardial effusion in a child following the administration of mesalamine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:435-438.
11. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-863.
12. Waite RA, Malinowski JM. Possible mesalamine-induced pericarditis: case report and literature review. *Pharmacotherapy* 2002;

- 22:391-394.
13. Gujral N, Friedenberg F, Friedenberg J, Gabriel G, Kotler M, Levine G. Pleuropericarditis related to the use of mesalamine. *Dig Dis Sci* 1996;41:624-626.
 14. Vayre F, Vayre-Oundjian L, Monsuez JJ. Pericarditis associated with longstanding mesalazine administration in a patient. *Int J Cardiol* 1999;68:243-245.
 15. Agnholt J, Sørensen HT, Rasmussen SN, Gøtzsche CO, Halkier P. Cardiac hypersensitivity to 5-aminosalicylic acid. *Lancet* 1989; 1:1135.
 16. Sturdevant RA, Singleton JW, Deren JL, Law DH, McCleery JL. Azathioprine-related pancreatitis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:883-886.
 17. Sentongo TA, Piccoli DA. Recurrent pericarditis due to mesalamine hypersensitivity: a pediatric case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:344-347.