일차성쇼그렌증후군 환자에서 폐결핵 치료 중 발생한 Rifampin 유발 면역용혈성빈혈

석진우¹ · 김양기¹ · 장계일¹ · 정현석¹ · 어수택¹ · 김기업¹ · 구소미¹ · 이보영¹ · 노현진¹ · 신우용² · 신정원² · 진소영³
순천향대학교 부속 서울병원 내과¹, 진단검사의학과², 병리과³

Rifampin-Induced Immune Hemolytic Anemia during Treatment of Pulmonary Tuberculosis in a Patient with Primary Sjogren's Syndrome

Jin-Woo Souk¹, Yang-Ki Kim¹, Gae-Eil Jang¹, Hyun-Seok Jeong¹, Soo-Taek Uh¹, Ki-Up Kim¹, So-My Koo¹, Bo-Young Lee¹, Hyunjin Noh¹, Woo Yong Shin², Jeong Won Shin², So-Young Jin³

Departments of Internal Medicine¹, Laboratory Medicine², and Pathology³, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

Drug-induced immune hemolytic anemia is a rare disease that occurs in 1 in 1 million individuals of the general population. Rifampin-induced immune hemolytic anemia is caused by drug-dependent antibodies and this can be treated without complication by drug cessation. Herein, we present a case of rifampin-induced immune hemolytic anemia in a patient with primary Sjogren's syndrome (pSS) which occurred during treatment of pulmonary tuberculosis. At admission, the patient's laboratory tests revealed hemolytic anemia and positive direct antiglobulin test result. Since the incidence of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in pSS is reported to be 3 percent, which is higher than that of the general population, differential diagnosis between AIHA and rifampin-induced immune hemolytic anemia was required for planning future anti-tuberculous treatment. We identified rifampin-dependent antibody by drug-induced immune complex test and diagnosed rifampin-induced immune hemolytic anemia. Based on this experience, if rifampin administration is considered in patients with systemic autoimmune disease such as pSS, which has a high incidence of AIHA, we suggest evaluating the presence and the cause of hemolytic anemia at baseline by testing serum lactate dehydrogenase, haptoglobin, and direct and indirect antiglobulin tests before drug administration to promptly identify the cause of hemolysis if hemolytic anemia develops. (Korean J Blood Transfus 2019;30:246-252)

Key words: Hemolytic anemia, Immune, Drug, Rifampin, Sjogren's syndrome

Received on August 6, 2019. Revised on September 27, 2019. Accepted on October 22, 2019

Correspondence to: Yang-Ki Kim

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel: 82-2-709-9037, Fax: 82-2-709-9083, E-mail: kyklung@schmc.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4221-6689>

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2019 The Korean Society of Blood Transfusion

서론

약제유발면역용혈성빈혈(Drug-induced immune hemolytic anemia, DIIHA)은 100만명 당 1명에서 발생하는 드문 질환으로[1] 원인약제로는 2014년까지 132가지가 보고되었으며 항결핵제로 사용되는 rifampin도 면역용혈성빈혈을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다[2]. 국내에서도 rifampin에 의한 면역용혈성빈혈이 12예 보고되었으나, 국내 및 국외 문헌 모두에서 전신자가면역질환이 동반되어 있는 환자에서 rifampin 유발 면역용혈성빈혈을 진단한 예는 없었다. 일차성쇼그렌증후군(primary Sjogren's syndrome, pSS)은 외분비샘의 림프구 침윤을 특징으로 하는 전신자가면역질환으로서 11~21%에서 빈혈을 동반하며 그 중 10~18%는 자가면역용혈성빈혈(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)인 것으로 알려져 있다[3,4]. 본 저자들은 폐결핵으로 항결핵제를 복용 중이던 일차성 쇼그렌증후군환자에서 발생한 용혈성빈혈에 대해 면역복합체 검사를 통해 rifampin 의존성 항체를 증명하여 자가면역용혈성빈혈을 감별하고 rifampin에 의한 면역용혈성빈혈을 진단한 1예를 보고하고자 한다.

증례

56세 여자가 내원 2일 전부터 발생한 전신쇠약감, 식욕부진, 오심 및 구토로 내원하였다. 환자는 양측 폐의 다발성 결절, 경부 및 종격동 림프절 비대가 있어 비디오 흉강경 하 우하엽 췌기 절제술 및 우측 기관엽 림프절 생검을 시행 받았고 조직병리검사 결과 우하엽 폐결절 및 우측 기관엽 림프절 모두에서 건락성 괴사를 동반한 만성 육아종을 보여 폐결핵 및 종격동의 결핵성림프절염을 진단받고 1차 항결핵제(isoniazid, rifampin,

ethambutol, pyrazinamide)를 9일째 복용 중이었다. 또한 20년 전부터 지속되는 구강건조증에 대한 면역학적 검사에서 항핵항체(fluorescent anti-nuclear antibody, FANA) 1:320 (speckled pattern) 양성이었고 line immunoassay (LIA) 법(Euroimmun, Oberlausitz, Germany)을 사용한 항추출성핵항원(extractable nuclear antigen, ENA)항체 검사는 항 SS-A/Ro항체와 항Ro-52항체 모두 3+ (0~4+)로 양성이었으며, 아랫입술 조직생검에서 간질 내 림프구 침윤 소견을 보여 일차성쇼그렌증후군을 진단받고 hydroxychloroquine을 2일째 복용 중이었다. 수술적으로 20년 전 악성림프종으로 의심되는 경부 및 복강 내 림프절비대증이 있어 시험적 개복술 및 비장 절제술을 시행 받았으나 조직병리검사 결과는 반응성림프절증식증(reactive hyperplasia)이었고, 당시 농축적혈구 2단위를 수혈 받은 이후 추가적인 수혈력은 없었다.

입원 당시 의식은 명료하였고 생체 징후는 혈압 120/67 mmHg, 심박수 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.3℃이었다. 입원 11일 전 시행한 혈액검사에서 혈색소 12.3 g/dL, 크레아티닌 0.52 mg/dL (0.5~1.2 mg/dL)이었으나 입원 당시에는 혈색소 10.6 g/dL, 크레아티닌 3.28 mg/dL이었고, 총빌리루빈 2.1 mg/dL (0~1.2 mg/dL), 직접빌리루빈 0.4 mg/dL (0~0.3 mg/dL), 젖산탈수소효소 1,273 U/L (0~250 U/L)이었다. 소변검사에서는 적혈구 20~29/HPF로 육안적 혈뇨 소견이 관찰되었으며 소변 알부민/크레아티닌 비율 6,318.4 µg/mg (0~30 µg/mg), 소변 단백/크레아티닌 비율 9,132.4 mg/g (0~200 mg/g)이었다. 용혈성빈혈이 의심되어 추가적으로 시행한 말초혈액도말검사에서 분열적혈구(schistocyte)가 관찰되었으며 망상적혈구 1.57% (0.2~2.2%), 합토클로빈 84 mg/dL (30~200 mg/dL)이었고 직접항글로불린검사(다특이성)는 ±~1+이었다. Column agglutination 법(IH-500; Bio-Rad,

1785 Cressier FR, Switzerland)을 이용한 비예기항체선별검사 및 자가대조(autocontrol)검사는 음성 이었고 한랭글로불린검사 음성이었다. 입원 기간 중 환자의 검사 결과 및 경과를 Table 1에 요약하였다.

용혈성빈혈 소견과 항결핵제 복용력으로 항결핵제에 의한 면역용혈성빈혈이 의심되어 입원 4 일째에 환자가 복용했던 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide 각각에 대해 기존에 제시된 방법[5]에 따라 면역복합체검사(drug-induced immune complex test)를 시행하였으며, 그 결과 환자 혈청과 rifampin 용액이 모두 포함되어 있는 시험관에서만 응집반응이 관찰되었다(Table 2). 또한 신기능 장애의 원인을 감별하기 위해 시행한 신

장 조직생검에서 급성세뇨관괴사(acute tubular necrosis, ATN)가 확인되어(Fig. 1) 최종적으로 rifampin에 의한 면역용혈성빈혈 및 급성신손상으로 진단되었다.

환자는 복용 중이었던 1차 항결핵제를 입원 2 일째부터 모두 중단하고 추가적인 처치 없이 수액 치료만 유지하며 경과관찰 하였으나 빈혈 및 무뇨증을 동반한 급성신손상이 지속되어 입원 5 일째부터 혈액투석을 시작하였고, 입원 7일째부터는 기존의 1차 항결핵제 중 rifampin을 moxifloxacin으로 대체하여 항결핵치료를 재개하였다. 이후 환자는 경과가 점차 호전되어 입원 16일째에 퇴원하였으며 총 5주 간의 혈액투석 치료 후 혈색소 12.0 g/dL, 크레아티닌 0.96 mg/dL로 회복

Table 1. Laboratory findings and clinical course during admission

Hospitalization day	Day 1 (at admission)	Day 5	Day 7	Day 16 (at discharge)
WBC (/μL)	22,500	17,500	14,000	9,200
Hb (g/dL)	10.6	9.1	8.9	8.3
Platelet (×10 ³ /μL)	269	262	277	301
BUN (mg/dL)	43.2	54.8	52.7	22.5
Creatinine (mg/dL)	3.28	8.69	9.12	5.17
Total bilirubin (mg/dL)	2.1	0.4	0.4	0.4
AST (IU/L)	210	38	17	16
ALT (IU/L)	56	29	23	10
LDH (IU/L)	1273	444	327	260
Urine color	Dark brown	Red	Amber	
Urine blood	3+	3+	3+	
Urine RBC (/HPF)	20~29	Many	10~19	
Urine protein	3+	4+	3+	
Total intake (mL/day)	4,220	720	800	
Total urine output (mL/day)	52	48	60	
Management	Discontinuation of anti-tuberculous drugs— Change medications to HEZ+MFX——> Hemodialysis —————>			

Abbreviations: WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; BUN, blood urea nitrogen; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanineaminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; RBC, red blood cell; HPF, high power field (×400); H, isoniazid; E, ethambutol; Z, pyrazinamide; MFX, moxifloxacin.

Table 2. Findings of the drug-induced immune complex test

	Rifampin	Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamide
Patient's serum + drug* + O RBC	Positive (Agglutination)	Negative
Patient's serum + normal AB serum + drug* + O RBC	Positive (Agglutination)	Negative
Patient's serum + normal AB serum + PBS + O RBC	Negative	Negative
Normal AB serum + drug* + O RBC	Negative	Negative
Normal AB serum + PBS + O RBC	Negative	Negative

*Concentration of drug solution is prepared as 1 mg/mL by dissolving the drug into pH 7.0~7.4 PBS and adjusting its supernatant to pH 7.0 using 1N NaOH.

Abbreviations: RBC, red blood cell; PBS, phosphate buffered saline.

Fig. 1. Light microscopic findings of kidney biopsy. (A) Glomeruli with normal size and cellularity. Periodic acid-Schiff (PAS) stain, ×200. (B) Acute tubular necrosis and granular casts in the tubular lumens without interstitial infiltrates. PAS stain, ×400.

되어 혈액투석을 중단하고 결핵에 대한 치료를 유지한 후 경과관찰 중이다.

고 찰

Rifampin은 약제 의존성 항체(drug-dependent antibody)에 의한 면역복합체(immune complex) 형성을 통해 면역용혈성빈혈을 일으키는 것으로 알려져 있다. 이는 약제유발면역용혈성빈혈을 일으키는 가장 흔한 기전으로서, 시험관에서 약제와 환자 혈청을 반응시켜 약제와 항체의 면역복합체 형성을 유발시킨 후 정상인의 O형 적혈구를 반응시키면 응집반응을 확인할 수 있다[6,7]. 약제 의존성 항체에 의해 면역용혈성빈혈이 발생하는

경우 대부분 원인약제를 시작하고 2주 이내에 용혈이 발생하며 가장 중요한 치료는 원인약제를 중단하는 것이다[8].

Rifampin에 의해 면역용혈성빈혈이 발생할 경우 신손상이 흔히 동반되며 신장 조직생검에서는 대부분 세뇨관괴사와 간질침윤이 관찰된다[9]. Covic 등[10]은 rifampin에 의해 신손상이 발생할 경우 96%에서 급성기에 소변량의 감소가 동반되나, 신손상으로 인한 사망률은 1.6%이고 약제 중단 및 투석과 같은 보존적 치료 후 신기능의 회복률도 발병 30일 및 90일에 각각 40%, 96%라고 보고하였다.

본 예에서도 환자는 항결핵제 복용 7일째부터 전신쇠약감 등의 임상 증상과 용혈성빈혈을 시사

하는 검사 소견을 보였고 rifampin에 대한 면역복합체검사에서만 응집을 보였으며 신장 조직생검에서 급성세뇨관괴사가 확인되어 rifampin에 의한 면역용혈성빈혈 및 급성신손상으로 진단되었다. 또한 이전의 다른 증례들과 같이 rifampin 중단 및 혈액투석 유지만으로도 장기적인 합병증 없이 빈혈 및 신기능손상이 회복되는 전형적인 경과를 보였다.

그러나 본 예가 이전의 rifampin 유발 면역용혈성빈혈 증례들과 구별되는 점은 기저질환으로 일차성쇼그렌증후군이 동반되어 있었다는 점이다. Wen 등[4]은 일반인구 10만명 당 1~3명에서 자가면역용혈성빈혈이 발생하는 것에 비해 일차성쇼그렌증후군 환자군의 경우 565명 중 16명으로 3%에서 자가면역용혈성빈혈이 동반되어 있었으며 그 중 81%에서 직접항글로불린검사 양성이었음을 보고하였고, Ramakrishna 등[11]은 항SS-A/Ro항체가 일차성쇼그렌증후군에서의 용혈성빈혈 발생에 관여할 가능성이 있음을 보고한 바 있어 본 예에서는 향후 항결핵치료 계획을 위해 항결핵제에 의한 면역용혈성빈혈과 일차성쇼그렌증후군에 동반된 자가면역용혈성빈혈과의 감별이 요구되었다.

또한 환자가 항결핵제 외에 일차성쇼그렌증후군에 대해 내원 2일 전부터 복용 중이었던 hydroxychloroquine은 항말라리아제로서 포도당-6-인산탈수소효소결핍증(glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, G6PD deficiency)이 있는 환자에게 투여 시 용혈성빈혈을 일으킬 가능성이 있어 주의가 필요한 것으로 알려져 있다[12]. 그러나 항말라리아제 중 포도당-6-인산탈수소효소결핍증 환자에게 투여 시 실제로 용혈성빈혈을 일으킬 위험이 있는 것으로 보고된 약제는 고용량의 primaquine이고[13,14] hydroxychloroquine은 용혈성빈혈을 일으킨다는 근거가 희박하며[14,15],

환자는 포도당-6-인산탈수소효소결핍증의 과거력이 없었기에 저자들은 hydroxychloroquine에 의해 용혈성빈혈이 발생했을 가능성은 낮을 것으로 판단하고 항결핵제에 대해서만 면역복합체검사를 시행하였고 그 결과 rifampin 의존성 항체가 확인되어 최종적으로 rifampin에 의한 면역용혈성빈혈로 진단하였다.

Rifampin에 의한 면역용혈성빈혈 및 급성신손상은 대부분 약제 중단 및 혈액투석 등 보존적 치료만으로도 장기적 합병증 없이 완전히 회복되는 경과를 보이기에 신속한 진단이 질환의 예후에 있어 중요하다. 이에 저자들은 일차성쇼그렌증후군 환자에서 rifampin 투여 중 발생한 용혈성빈혈에 대해 rifampin 의존성 항체의 증명을 통해 자가면역용혈성빈혈을 감별하고 rifampin 유발 면역용혈성빈혈을 진단한 예를 보고하는 바이며, 일차성쇼그렌증후군 등 자가면역용혈성빈혈의 발생빈도가 높은 전신자가면역질환 환자에게 rifampin을 투여할 계획이 있는 경우 향후 용혈성빈혈 발생 시 신속히 원인을 감별할 수 있도록 약제 투여 전 혈청 젖산탈수소효소 및 합토크로빈과 직접항글로불린검사, 간접항글로불린검사를 시행하여 기저 용혈성빈혈 동반 여부와 그 원인을 평가해볼 것을 제안하는 바이다.

요 약

약제유발면역용혈성빈혈은 100만명 당 1명에서 발생하는 드문 질환이며, rifampin에 의한 면역용혈성빈혈의 경우 약제 의존성 항체에 의해 발생하고 대부분 약제 중단만으로도 장기적 합병증 없이 회복된다. 본 예는 일차성쇼그렌증후군 환자에서 폐결핵 치료 중 발생한 rifampin 유발 면역용혈성빈혈로 내원 당시 용혈성빈혈 소견을 보였고 직접항글로불린검사 양성이었다. 일차성쇼

그렌증후군에서 자가면역용혈성빈혈이 동반되는 비율은 3%로 일반인구에서보다 높은 것으로 알려져 있어 향후 항결핵치료 계획을 위해 자가면역용혈성빈혈과 rifampin 유발 면역용혈성빈혈과의 감별이 요구되었기에 저자들은 면역복합체 검사를 시행하여 rifampin 의존성 항체를 증명하고 rifampin 유발 면역용혈성빈혈을 진단하였다. 이에 저자들은 일차성쇼그렌증후군 등 자가면역용혈성빈혈의 발생빈도가 높은 전신자가면역질환 환자에게 rifampin을 투여할 계획이 있는 경우, 향후 용혈성빈혈 발생 시 신속히 원인을 감별할 수 있도록 약제 투여 전 혈청 젖산탈수소효소 및 합토크로빈과 직접합글로불린검사, 간접합글로불린검사를 시행하여 용혈성빈혈이 기저에 동반되어 있었는지 여부와 그 원인을 평가해볼 것을 제안하는 바이다.

References

1. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;2009:73-9
2. Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematology* 2014;30:66-79
3. Zhou JG, Qing YF, Jiang L, Yang QB, Luo WF. Clinical analysis of primary Sjögren's syndrome complicating anemia. *Clin Rheumatol* 2010;29: 525-9
4. Wen W, Liu Y, Zhao C, Sun X, Zhang C, Li Z. Clinical and serologic features of primary Sjögren's syndrome concomitant with autoimmune hemolytic anemia: a large-scale cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2015;34:1877-84
5. Han KS, Park KU, Song EY. Transfusion medicine. 4th ed. Seoul: Korea Medical Book Publisher, 2014:407-8
6. Arndt PA. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes. *Immunohematology* 2014;30:44-54
7. Nah H, Kim HO. Laboratory workup of drug-induced immune hemolytic anemia. *Korean J Blood Transfus* 2018;29:18-32
8. Pierce A, Nester T; Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology consultation on drug-induced hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol* 2011;136: 7-12
9. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, Vogelaers DP, Lameire NH. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998;31:108-15
10. Covic A, Goldsmith DJ, Segall L, Stoicescu C, Lungu S, Volovat C, et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:924-9
11. Ramakrishna R, Chaudhuri K, Sturgess A, Manoharan A. Haematological manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinicopathological study. *Q J Med* 1992;83:547-54
12. Sanofi-Aventis Canada Inc. Product monograph: ^{Pr}Plaquenil® (hydroxychloroquine sulfate USP). <http://products.sanofi.ca/en/plaquenil.pdf> [Online] (last visited on 27 September 2019)
13. Chu CS, Bancone G, Moore KA, Win HH, Thitipanawan N, Po C, et al. Haemolysis in G6PD heterozygous females treated with primaquine for Plasmodium vivax malaria: a nested cohort in a trial of radical curative regimens. *PLoS Med* 2017;14:e1002224
14. Brewer GJ, Zarafonitis CJ. The haemolytic effect of various regimens of primaquine with chloroquine in American Negroes with G6PD deficiency and the lack of an effect of various anti-

- malarial suppressive agents on erythrocyte metabolism. Bull World Health Organ 1967;36:303-8
15. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH-deficient patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018;70:481-5