

Sulfasalazine에 의한 가역적 백색질뇌병증

아주대학교 의과대학 신경과학교실, 아주대학교 의과대학 알레르기류마티스내과학교실^a

손성연 임태성 김동훈 이성준 최문희 김현아^a 문소영

Sulfasalazine-induced Reversible Leukoencephalopathy

Sung-Yeon Sohn, MD, Tae-Sung Lim, MD, Dong-Hoon Kim, MD, Seong-Joon Lee, MD, Moon-Hee Choi, MD, Hyun-Ah Kim, MD^a, So Young Moon, MD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine,

Department of Allergy and Rheumatology^a, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

A 50-year-old woman presented with a 4-day history of apathy, perseveration, and confusion. These symptoms appeared 16 days after she had started taking sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Brain MRI showed bilateral symmetrical discoid lesions involving the corona radiata. She fully recovered 7 days after stopping the medications. Follow-up brain MRI revealed remarkable improvement of the lesions. The pathomechanisms related to sulfasalazine-induced leukoencephalopathy may be demyelinating processes due to impaired T-cell-mediated immunity.

J Korean Neurol Assoc 28(3):218-221, 2010

Key Words: Sulfasalazine, Reversible leukoencephalopathy, White-matter diseases

Sulfasalazine은 50여 년 전부터 사용되어 온 약제로써 주로 크론병(Crohn disease)과 궤양대장염(ulcerative colitis) 등의 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)이나 초기의 류마티스관절염(rheumatoid arthritis)에 사용되는 항염증제이다. 정확한 작용기전은 알려져 있지 않으나, cyclooxygenase와 lipoxygenase의 작용을 억제하고 NF- κ B (Nuclear factor κ B) signaling pathway와 T림프구를 억제하여 항염증작용을 발현하는 것으로 알려져 있다¹. Sulfasalazine에 의해 3~20%에서 발열, 복통, 피부발진이 발생할 수 있는데 대부분 경미하다. 드물게 발생하는 부작용으로는 백혈구감소증, 과립구감소증, 혈소판감소증, 간독성, 신독성, 폐섬유증(fibroid lung), 루푸스양 반응(lupus like syndrome), 출혈대장염(hemorrhagic colitis), 정액과소증(hypospermia), 간질성 신장염 및 DRESS증후군(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) 등이

보고되었다. 특히, 드물게 신경계 부작용도 나타날 수 있는데 무균수막염, 두개내압상승이나 뇌병증 등을 일으킬 수 있다.²

저자들은 류마티스관절염 환자에서 sulfasalazine에 의해 유발된 가역성 백색질뇌병증(sulfasalazine-induced reversible leukoencephalopathy)이 이전에 보고된 바 없는 독특한 뇌영상 소견을 보였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

50세 여자가 4일 전부터 발생한 이상행동과 하루 전부터 발생한 의지상실(abulia)을 주소로 내원하였다. 환자는 내원하기 20일 전에 8개월 동안 지속된 다발성 관절통에 대해 혈청반응 양성(seropositive) 류마티스관절염으로 진단받았다. 류마티스관절염에 관한 혈청학적 검사상 류마티스인자는 30.6 U/mL(정상수치: 0-14.0 U/mL), 항CCP 항체(Anti cyclic citrullinated peptide antibody)는 29.9 U/mL(정상수치: 0-5.0 U/mL)으로 측정되었다. 류마티스관절염의 치료를 위해 sulfasalazine 1,000 mg/day (Salazopyrin EN[®] tab, 일성신약)과 hydroxy-chloroquine sulfate 300 mg/day (Oxiklorin[®] tab, 명문제약)을 투여하기 시작하였고, 약물 복용에 대한 순응도는 좋은 편으로,

Received March 31, 2010 Revised May 7, 2010

Accepted May 7, 2010

* So Young Moon, MD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, San 5, Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon, Gyunggi-do 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5175 Fax: +82-31-219-5178

E-mail: symoon.bv@gmail.com

내원 4일 전 이상행동을 보이며 약물을 스스로 챙겨 먹지 못할 때까지 총 16일간 약물 복용을 계속하였다. 내원 4일 전, 불 꺼진 화장실에 들어가 변기 위에 서서 중얼거리는 모습과 헤어드라이어기를 들고 중얼대는 등의 이상행동이 보호자에 의하여 발견되었고, 내원 2일 전 빈 밥그릇을 들고 수저질을 하는 모습이 있어 보호자가 이유를 묻자 ‘그런 적 없다’고 대답하였다고 한다. 내원 전일, 환자는 이불을 펴고 누워 있지만 하며 불러도 대답하지 않았고, 누운 채로 대소변을 가리지 못하여 본원 응급실로 내원하였다. 과거력상 7년 전 갑상샘 소포성 샘종(thyroid follicular adenoma)으로 대부분 갑상샘절제술(subtotal thyroidectomy)을 시행받고 갑상샘약을 복용하며 정상 갑상샘기능을 유지하고 있었으며, 6년 전 자궁근종으로 자궁절제술을 받았다. 내원 8개월 전부터 당뇨조절을 시작하였다. 사회적 및 가족력 상, 환자는 10년 전 큰아들이 죽은 뒤부터 무당이 되어 굿을 하기 시작하였으나, 정신병력 없이 사회활동에 전혀 장애가 없었다.

응급실 내원 당시 활력징후는 혈압은 112/79 mmHg, 맥박은 분당 112회, 체온은 37.1°C였다. 신체검사서 목 주위 및 어깨 주변으로 가려움증을 동반한 홍반이 관찰되었다. 초기 신경학적 검사에서 의식은 혼동상태였고, 인지기능은 주의력 감소, 시간에 관한 지남력감소 소견이 보였으며 언어 유창성(verbal output)은 보존되어 있었으나, 이상언행반복증(perseveration)을 보이며 간단한 1단계 명령수행만 가능하였다. 뇌신경 검사에서 심한 구음장애(dysarthria) 소견을 보였고, 운동기능 및 감각기능 이상은 없었다. 심부진반사는 모두 정상이었으며, Babinski 징후는 없었다. 일반혈액검사상 혈당은 112 mg/dL으로 정상이었고 전해질 수치도 정상이었으며, 경도의 백혈구 증가 소견은 있었으나, 호산구증가 소견은 없었으며, 경도의 creatinine kinase의 상승 이외에 특이소견은 없었다. 뇌척수액 검사에서 백혈구 3/uL, 단백질 61 mg/dL, 포도당 75 mg/dL, 적혈구 0/uL으로 경도의 단백질 증가가 있었다. 올리고클론띠(oligoclonal band)도 음성이었다. 응급실에서 시행한 toxicology drug screening 검사(benzodiazepine, barbiturate, amphetamine, acetaminophen, cocaine, methadone, opiate, tetrahydrocannabinis, tricyclic antidepressant)는 모두 음성이었고, 비타민 농도검사, 엽산, 암표지자 검사(α -fetoprotein, carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 19-9) 핵항체 적정검사(antinuclear antibody titration), 매독혈청 검사, 인간면역결핍바이러스 항체검사(anti-HIV I/II), 마이코플라스마 항체검사(mycoplasma Ab) 및 혈청 바이러스 항체검사(VZV-IgM, HSV-IgM, CMV-IgM, EBV-IgM, HTLV-1 Ab)는 모두 음성이었다. 입원하여 시행한 갑상샘 기능검사는 정상

였고, 혈청 단백 전기영동검사(serum protein electrophoresis)와 면역고정 전기영동검사(immuno-fixation electrophoresis) 모두 정상이었으며, 신생물발립항체(paraneoplastic Ab), 시신경척수염 항체(NMO Ab)와 항호중구세포질항체(p-ANCA, c-ANCA)는 모두 음성이었다. 홍반에 관한 피부과 협진에서는 상세 불명의 피부염 내지는 습진의 가능성이 제시되었으며, 원인 약제 유발검사는 시행하지 못하였다.

내원 당일 시행한 뇌자기공명영상(MRI) 검사에서 양측으로 대칭적이며 뇌백색질에 주로 국한되고 확산강조영상(DWI), FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), T2강조영상에서 높은 신호강도를 보이며 ADC (apparent diffusion coefficient)지도에서 확산감소 소견을 보이는 병변이 양측 반란형백질중심부(centrum semiovale), 대뇌부챗살(corona radiata), 속섬유막 뒤다리(posterior limb of internal capsule)에서 관찰되었다 (Fig. A). 병변의 모양은 독특하게도 최대 지름 2 cm×2 cm 정도의 원형이었다. 독성 및 대사성 원인의 가능성을 우선 순위에 두고, 모든 약물의 투여를 중지하고 혈당관리 및 thiamine만 투여하며 면밀히 관찰하였다. 입원 2일째부터 환자는 호전되기 시작하여, sulfasalazine과 hydroxychloroquine을 제외한 다른 모든 약물을 재투여하였다(당뇨약, glimepiride, metformin, sarpogrelate hydrochloride; 진통제, acetaminophen-tramadol combination, acetaminophen, gabapentin, alprazolam; 항히스타민제, fexofenadine hydrochloride). 이후 환자의 경과 는 약물 재투여 후에도 계속 호전되어, 입원 7일째 완전히 회복되었다. 목 주변과 어깨 주변의 피부발진도 호전되었다. 입원 7일째 시행한 추적 MRI 검사상에서 전에 보이던 백색질을 침범한 병변은 사라졌다(Fig. B).

고 찰

위 환자는 새로운 약물을 복용한지 2주여 만에 이상행동과 혼동상태를 보였으며 뇌 MRI에서는 주로 대칭적으로 백색질을 침범하는 원형병변이 발견되었다. 또한 뇌병증과 함께 경미한 피부발진을 동반하였다. 이를 설명할 만한 다른 뇌염증이나 감염 또는 혈액의 이상은 광범위한 검사에도 불구하고 발견되지 않았다. 새로운 약물의 복용을 중단하자 환자는 빠른 시간 내에 회복을 보였고, 7일 만에 증상과 뇌 병변 모두 회복되었다. 따라서 약물에 의한 가역성 백색질뇌병증이 환자가 보인 이상의 원인으로 생각되었다.

이 환자에서 원인 약제로는 sulfasalazine과 hydroxychloroquine을 들 수 있다. Hydroxychloroquine 등의 항말라리아 약물의 부작용으로는 망막독성(retinal toxicity), 심근병증, 이독

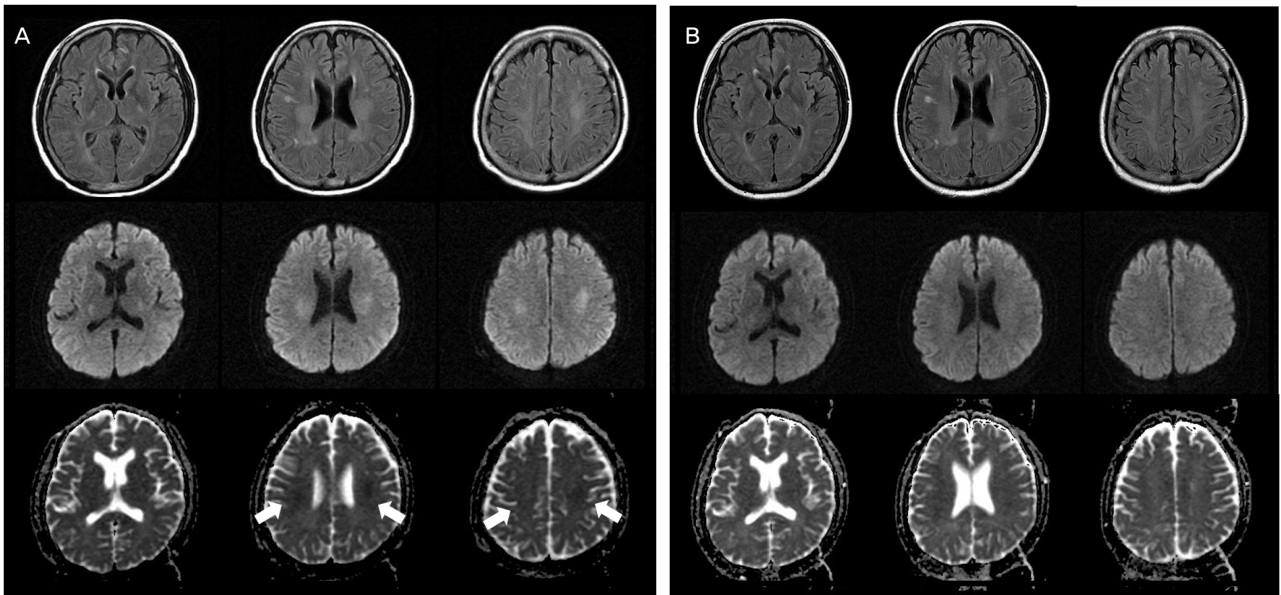


Figure. The serial brain MRIs of the patients. (A) The brain MRIs show bilateral symmetrical discoid lesions involving the centrum semiovale, corona radiata, and posterior limb of the internal capsule (Top; FLAIR- high signal intensity, Middle; DWI-high signal intensity, Bottom; ADC-restricted diffusion (arrows)). (B) The brain MRIs taken 7 days after the first MRI show disappearance of the lesions which had been shown in (A) (Top; FLAIR, Middle; DWI, Bottom; ADC). (FLAIR denotes fluid attenuated inversion recovery, DWI=Diffusion weighted image, ADC=Apparent diffusion coefficient).

성, 근육병증, 색소침착 등이 보고되어 있다. Hydroxychloroquine에 의한 망막독성과 심근병증, 심장전도장애와 같은 부작용의 경우, 대부분 수년간의 약물 사용력 이후에 발생한다고 되어 있어,³ 이 증례와는 일치하지 않는다. Sulfasalazine에 의한 신경독성에 대해서는 드물지만 소수 보고되어 있다. Schoonjans 등⁴은 sulfasalazine을 사용하는 크론병 환자에서 백색질 및 회색질에 다발성 병변을 보이며, 임상적으로 편마비와 혼수상태를 보였으나 완전히 회복된 환자를 보고하였다. Takahashi 등⁵은 양측 바닥핵(basal ganglia)과 시상의 부종을 동반한 대칭적인 병변을 보이며, 임상적으로 전신강직간대발작 후 사망한 환자를 보고하였다. Mut 등⁶은 sulfasalazine 투여 3주 이후에 전신발작과 발진이 발생한 환자에서 양측으로 대칭적인 뇌실주위 백색질과 피질하백색질 병변이 주로 후두엽과 측두엽에 국한된 병변을 보여, 약물중단을 시행하고 입원 3일 후 임상적으로 호전되었고, 3주 후 시행한 뇌 MRI에서 정상소견을 보였던 증례를 보고하였다. 따라서, sulfasalazine의 경우에도 본 증례와 동일한 뇌 MRI 소견을 보인 예는 없었으나 뇌병증을 보인 예들이 보고된 바 있어서 본 증례의 원인 약제로 hydroxychloroquine보다는 sulfasalazine의 가능성이 높을 것으로 생각하였다.

앞서 언급한 바와 같이 sulfasalazine에 의해 유발된 뇌병증에서는 양측 시상과 바닥핵, 회색질과 백색질의 다발성 병변,

혹은 양측 측두엽 및 후두엽에 국한된 대칭적인 뇌실주위백색질과 피질하백색질을 주로 침범한 증례가 보고되었으나, 대뇌부챗살에 주로 국한된 대칭적인 원반모양은 보고된 바 없으므로, sulfasalazine 투여 이후 발생할 수 있는 합병증의 영상학적 소견으로 본 증례와 같은 탈수초 양상(demyelinating pattern)도 고려해야 할 것으로 생각한다. 본 증례에서 나타난 대칭적인 원반모양(symmetrical discoid shape)은 뇌척수액검사에서 단백질 증가가 있었다는 점, 병변의 모양이 백색질의 신경로를 따라서 형성되어 있었다는 점, 이 병변이 비교적 단시간 내에 호전되었다는 점 등으로 미루어 보아, 백색질의 축삭손상보다는 탈수초성 양상으로 판단하였다. 본 증례와 동일한 병변 모양을 보인 보고는 찾을 수 없었으나 약제에 의하여 대칭적인 백색질 병변이 나타나는 경우는 여러 보고가 있다. 일례로, natalizumab에 의한 진행성다초점백색질뇌병증과 levamisole 유발성 백색질뇌병증을 들 수 있다. 약제에 의한 백색질뇌병증의 경우에는 백색질에만 선택적으로 침범하는 경향을 보이며, 경계가 뚜렷하지 않으며(ill-edged margin), 신경로(tract)를 따라서 병변이 생기는 경향이 있는데,⁷ 이러한 특징은 일부 본 증례와도 일치된다. 근래에, natalizumab은 T림프구의 작용을 억제하는 작용 때문에 JC virus의 재활성화(reactivation)를 야기하여 백색질에 국한된 병변을 보인다는 가설이 설득력을 얻고 있다.⁷ Levamisole 역시 쥐 실험에서 탈수초를 야기하는 바이

러스의 활성화로 인하여 백색질뇌병증을 일으킬 수 있음을 제시된 바 있다.⁸ Natalizumab, levamisole, 그리고 sulfasalazine의 공통점으로는 모두 면역 억제제로 사용되며, 주로 T세포 매개 면역 반응에 작용을 한다는 것을 고려해 볼 때, 본 증례에서 sulfasalazine이 T림프구를 억제함으로써 세포 면역 반응(cell mediated immunity)의 이상을 일으켜 바이러스의 활성화를 매개로 탈수초 과정이 발생한 것은 아닌지 생각해볼 수 있으나, 현재 sulfasalazine에 관해서는 연구가 없는 실정이다. 그 외에 Tanigawara 등은 N-acetyltransferase2 (NAT2) genotype의 다형태(polymorphism)에 따라서 sulfasalazine의 acetylation의 차이가 생기고, 이에 따라 부작용의 양상과 정도가 다를 수 있다는 점을 제시하였다.¹⁰ 본 환자에서 이러한 유전자다형태(gene polymorphism)의 증거는 확인하지 못하였으나, 향후에 sulfasalazine을 투여하는 환자에게서 고려할 수 있는 점으로 생각된다.

본 증례는 류마티스관절염의 치료를 위해 투여한 sulfasalazine에 의하여 특징적으로 양측성 대칭적 원반모양의 백색질뇌병증(leukoencephalopathy)이 발생한 국내 첫 사례로, 약물투여 시 장기적인 추적관찰과 치밀한 감시가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Doering J, Begue B, Lentze MJ, Rieux-Laucat F, Goulet O, Schmitz J, et al. Induction of T lymphocyte apoptosis by sulfasalazine in patients with Crohn's disease. *Gut* 2004;53:1632-1638.
2. Houitte R, Abgueguen P, Masson C. Salazopyrine-induced aseptic meningitis. *Joint Bone Spine* 2009;76:216-217.
3. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Delcourt A, Maisonobe T, Dorent R, et al. Cardiomyopathy related to antimalarial therapy with illustrative case report. *Cardiology* 2007;107:73-80.
4. Schoonjans R, Mast A, Van Den Abeele G, Dewilde D, Achten E, Van Maele V, et al. Sulfasalazine-associated encephalopathy in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1416-1420.
5. Takahashi H, Ito S, Nagumo K, Kojima S, Umibe T, Hattori T. Salazosulapyridine-induced encephalopathy with symmetrical lesions in the basal ganglia and thalami. *Intern Med* 2006;45:927-929.
6. Mut SE, Kutlu G, Ucler S, Erdal A, Inan LE. Reversible encephalopathy due to sulfasalazine. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:368-371.
7. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354:924-933.
8. Liu HM, Hsieh WJ, Yang CC, Wu VC, Wu KD. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Neurology* 2006;67:1065-1067.
9. Quallich LG, Greenson J, Haftel HM, Fontana RJ. Is it Crohn's disease? A severe systemic granulomatous reaction to sulfasalazine in patient with rheumatoid arthritis. *BMC Gastroenterol* 2001;1:8.
10. Tanigawara Y, Kita T, Aoyama N, Gobara M, Komada F, Sakai T, et al. N-acetyltransferase 2 genotype-related sulapyridine acetylation and its adverse events. *Biol Pharm Bull* 2002;25:1058-1062.