류마티스 관절염 환자에서 leflunomide 복용 중 발생한 용혈성 빈혈 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실, 류마티스내과 류마티스병원

박소연, 백수영, 박세우, 김주형, 손창남, 조수경, 김 일, 배상철

=Abstract=

Hemolytic Anemia in a Patient with Rheumatoid Arthritis Treated with Leflunomide

So-Yeon Park, M.D., Su-Young Back, M.D., Se-Woo Park, M.D., Joo-Hyoung Kim, M.D.,
Chang-Nam Son, M.D., Soo-Kyung Cho, M.D., Il Kim, M.D., Sang-Cheol Bae, M.D., Ph.D., M.P.H.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
The Hospital for Rheumatic Disease, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Leflunomide is a new isoxazole based disease-modifying antirheumatic drug for the treatment of rheumatoid arthritis. Leflunomide alone or combination with methotrexate has been reported to be safe as well as effective in patients with rheumatoid arthritis.

Although a few cases of leflunomide-induced pancytopenia were identified, leflunomide-induced hemolytic anemia in rheumatoid arthritis has not been reported yet. We present a case of leflunomide-induced hemolytic anemia in a patient with rheumatoid arthritis.

Key Words: Leflunomide, Hemolytic anemia, Rheumatoid arthritis.

서 론

류마티스 관절염은 활막염(synovitis)에 의해 연골과 골이 손상되어 통증과 장애를 수반하는 대표적인 만성 관절염으로 항류마티스 약제(disease modifying antirheumatic drug: DMARD)로 질병의 경과와 진행 그리고 관절의 손상을 최소화 할 수 있다¹⁾.

Leflunomide는 isoxazole 유도체로서 trifluoromethyl기를 가진 aromatic ring으로 구성 되어 있으며 생체 내에서 활성화 물질인 A77-1726으로 빠르게 변환되어 면역 세포 증식 및 활성화에 관

여하는 중요 효소인 dihydroorotate dehydrogenase (DHO-DH)을 억제하여 생체내의 pyrimidine ribonucleotide의 합성을 차단하고 이를 통해 류마티스 관절염에서 T세포 증식을 억제하여 치료 효과를 나타낸다²⁾. 여러 임상 시험에서 leflunomide 단독 혹은 methotrexate와의 병합 요법으로 류마티스 관절염 환자의 임상 증상이 호전되고 질병의 진행이 억제되는 것이 밝혀졌다^{3,4)}.

일부 환자에서 leflunomide 투여 후 설사, 오심, 가역적인 탈모, 간장애, 범혈구감소증, 알러지 반응, 간질성 폐렴 등의 부작용이 발생하였으며⁵⁾, 신이식 환자에서 BK nephropathy 치료로 고용량

교신저자: 배상철

주 소: 서울시 성동구 행당동 17번지 133-792,

소 속: 한양대학교 의과대학 류마티스병원 류마티스내과

전 화: (02) 2290-9237 Fax: (02) 2298-8231 e-mail: scbae@hanyang.ac.kr

의 leflunomide 사용시 혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)과 동반된 용혈성 빈혈이 보고된 바 있으나 류마티스 관절염 환자에서 leflunomide에 의한 용혈성 빈혈은 아직까지 보고된 바 없다.

저자들은 류마티스 관절염 환자에서 methotrexate 사용 후 부작용이 발생하여 leflunomide로 교체 투여 후에 발생한 용혈성 빈혈 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

36세 여자 환자가 내원 5일전 시작된 현기증과 흉부 답답함, 노작성 호흡곤란을 주소로 본원을 방문하였다. 환자는 내원 3개월 전부터 시작된 다

발성 관절통, 조조강직, 류마티스인자(rheumatoid factor) 양성으로 류마티스 관절염 진단 받은 후 2개월 동안 methotrexate 사용하였으나 오심과 구토 증상 지속되어 methotrexate를 중단하고 내원 12일 전부터 leflunomide (10 mg/day)를 투여하였다. 류마티스 관절염 이외에 특이한 과거력이나 가족력은 없었으며, methotrexate 중단 후 leflunomide 추가한 것 이외에 다른 약이나 한약의 복용력도 없었다.

내원 시 혈압은 130/70 mmHg, 맥박수 110회/분, 체온 36.8 ℃. 호흡 24회/분이었고, 심한 결막 창백과 공막 황달이 관찰되었다. 흉부 청진에서 양측 폐야에 악설음이나 천명은 들리지 않았고 심음은 정상이었다. 간장이나 비장은 만져지지 않았고 피부에 반점이나 외상의 흔적은 보이지 않았으며

Figure 1. 36 years old female, who took leflunomide for her rheumatoid arthritis, developed hemolytic anemia 12 days later. After discontinuation of leflunomide with use of cholestyramine and prednisolone, hemolytic anemia was improved dramatically.

사지 검사에서 관절의 부종이나 압통은 없었다.

말초 혈액 검사에서 백혈구 $10,100/\text{mm}^3$, 혈색소 4.3 g/dl , 헤마토크리트 13.9% , MCV (mean corpuscular volume) 104.5 fl , MCHC (mean cell hemoglobin concentration) 31.5 g/dl , 혈소판 $418,000/\text{mm}^3$ 으로 대혈구성 저혈색소성 빈혈(macrocytic hypochromic anemia) 소견 보였으며, 적혈구 침강 속도는 148 mm/hr 이었다. 혈청 생화학 검사상 총 단백질 7.2 g/dl , 알부민 3.6 g/dl , 총 빌리루빈 2.3 mg/dl , 직접 빌리루빈 0.8 mg/dl , AST 18 U/L , ALT 28 U/L , Lactate dehydrogenase (LDH) 469 U/L , BUN/Cr $12/0.6 \text{ mg/dl}$ 이었다. 혈액 응고 검사상 PT $12.3\text{초}(92\%)$, aPTT 23초 였고, 빈혈 검사에서 reticulocyte 21.4% , Fe $82 \text{ } \mu\text{g/dl}$, TIBC $296 \text{ } \mu\text{g/dl}$, ferritin 542.7 ng/ml , haptoglobin 32.7 mg/dl 이었고 말초 혈액 도말 검사에서 anisocytosis, polychromasia, poikilocytosis 소견 보였다. 직접/간접 콕스 검사는 음성 이었고, vitamin B12와 folic acid는 정상이었다. 대변 잠혈 반응 검사는 음성이었고, 소변 검사는 정상이었다. 면역학적 검사에서 C-반응 단백질은 6.2 mg/dl , 류마티스인자는 308 U/L , 항 cyclic citrullinated peptide 는 음성이었다. 그 외 흉부 X선 검사와 심전도 검사, 심근 효소는 정상 소견 보였다.

환자는 leflunomide에 의한 비면역 반응의 용혈성 빈혈 의심 하에 입원 후 leflunomide를 즉시 중단하였으며 prednisolone 0.5 mg/kg/day 와 cholestyramine 24 g/day 를 함께 투여하였다. 이후 환자의 증상은 급격히 호전되어 입원 7일째 혈색소는 9.7 g/dl 로 상승하였고 prednisolone 20mg/day 로 감량 후 퇴원하였다. 1주 후 외래에서 시행한 검사에서 혈색소는 11.1 g/dl , 총 빌리루빈 1.0 mg/dl , LDH 250 U/L 으로 측정 되었으며 현재 외

래에서 추적 관찰 중이다(Figure1).

고 찰

상기 환자는 leflunomide 사용하기 1주일 전 외래에서 시행한 말초 혈액 검사에서 혈색소 9.3 g/dl 이었으나 내원 당시에는 혈색소 4.3 g/dl 로 급격히 빈혈이 진행되어 이로 인한 어지러움증과 가슴 답답한 증상으로 내원하였다. 빈혈의 원인으로 급성 출혈의 증거는 없었고, reticulocyte와 간접빌리루빈, LDH 증가 소견, haptoglobin 감소 및 말초 혈액 도말 검사 소견으로 미루어 용혈성 빈혈로 진단하였다. 용혈성 빈혈의 과거력이나 가족력 없었으며 직접/간접 콕스 검사에서 음성으로 면역반응에 의한 용혈성 빈혈 가능성은 낮았고, 그 외 미세 혈관병과 동반된 용혈성 빈혈이나 전신성 홍반성 낭창과 같은 다른 용혈성 빈혈을 일으킬 만한 질병의 증거는 없었다. 환자는 내원 12일 전부터 methotrexate 중단 후 leflunomide 추가한 것 이외에는 다른 약제를 새로 투여한 과거력이 없어 leflunomide에 의한 용혈성 빈혈을 의심하였고 leflunomide를 중단하고 cholestyramine 투여 후 빠른 속도로 빈혈이 호전되는 것을 확인 하였다.

Leflunomide 단독 요법은 기존의 DMARD인 methotrexate나 sulfasalazine과 대등한 효과를 보이면서 이들 약제 보다 빠르게 질병의 활성도 및 환자가 느끼는 통증 정도를 완화시킨다. 또한 장기간의 투여에도 안전하며 지속적인 효과가 있는 것으로 알려져 기존의 DMARD 치료에 반응이 없거나 부작용으로 사용하지 못할 경우 대체할 새로운 DMARD로 각광받고 있다⁴⁾. Leflunomide의 생체 내 활성화 형태인 A77-1726은 99%이상이 혈장 단백질과 결합하기 때문에 반감기가 약 15~18일로 길며 담즙을 통해 빠르게 장간 순환으로 재

흡수 되거나 신장을 통해 trifluoromethylaniline-oxanillic acid (TFMA-oxanillic acid)로 대사되어 소변으로 배출된다.

흔한 부작용으로는 오심, 설사, 구토, 두통, 무증상의 아미노 전환 효소 수치 상승, 반점, 가역적인 탈모, 호흡기 감염, 고혈압 등이 알려져 있으며⁵⁾ 드물게는 중증의 간질성 폐질환^{9,10)}과 범혈구 감소증¹¹⁾이 보고 되었다. Leflunomide에 의한 빈혈은 pyrimidine 생합성의 장애로 인한 골수부전으로 발생하며 대부분 범혈구 감소증으로 나타나고, methotrexate와 병용 사용시 그 발생이 증가한다¹¹⁾. 하지만, 범혈구 감소증이 동반되지 않은 용혈성 빈혈은 드문 것으로 알려져 있다. Bartlett 등은 leflunomide의 대사물인 TFMA를 약독화시키는 능력이 없는 개에서 고용량의 leflunomide 사용 후 용혈성 빈혈의 발생을 보고하였고⁷⁾, Leca 등은 신이식 환자에서 BK nephropathy 치료로 고용량의 leflunomide 사용시 혈전성 미세혈관병증(Thrombotic microangiopathy)과 동반된 용혈성 빈혈을⁸⁾ 보고한 바 있으나 류마티스 관절염 환자에서 저용량의 leflunomide 사용에 의한 용혈성 빈혈은 아직까지 보고된 적이 없으며 그 기전도 명확하지 않는다. 하지만 본 증례의 경우 직접/간접 쿼스 검사 모두 음성으로 나타난 것으로 미루어 leflunomide로 인한 용혈성 빈혈은 비면역반응을 통한 용혈로 생각 된다¹²⁾.

Leflunomide를 과량 복용하거나 임신을 원할 때 혹은 부작용이 생긴 경우 담즙으로 배설되어 장간 순환되는 A77-1726을 제거하기 위해 경구용 cholestyramine을 24 mg/day 사용하거나 charcoal 50 mg을 매 6시간 투여하면 혈중 반감기를 1~2일로 빨리 낮출 수 있다⁷⁾. 본 증례의 경우에도 leflunomide 사용을 중단 하였고 체내의 leflunomide 제거하기 위해 cholestyramine을 2주간 사

용하였으며 이후 환자는 더 이상 혈색소의 감소 없이 증상 호전을 보였다.

요 약

Leflunomide는 기존의 DMARD에 비해서 구조와 작용기전이 다른 새로운 류마티스 치료제로 최근 류마티스 관절염의 치료에 많이 사용되고 있다. 본 약제의 사용으로 인한 범혈구감소증과 동반된 빈혈은 드물게 보고 되어 왔으나, 범혈구감소증이나 혈전성 미세혈관병증과 동반되지 않은 용혈성 빈혈이 발생한 증례는 보고되지 않았다. 저자들은 leflunomide 사용 후 용혈성 빈혈이 발생한 36세 여자 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. *Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology* 2004;43:906-914
2. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sørensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, Breedveld F. *The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. Arthritis Rheum* 2003;48:1513-1520
3. Seung-Hie Chung, Hak-Jun Kim, Sang-Hyon Kim, Chae-Gi Kim, In-Sung Hwang, Jung-Yoon Choe. *Combination treatment with leflunomide and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: the efficacy, safety, and predisposing factors for treatment response. Korean J Med* 2005;16:10-20 (Korean)

4. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurley F, Loew-Friedrich I. *Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med 1999;159:2542-2550*
5. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, Wells G. *Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2003;30:1182-1190*
6. Breedveld FC, Dayer JM. *Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2000;59:841-849*
7. Bartlett RR, Brendel S, Zielinski T, Schorlemmer HU. *Leflunomide, an immunorestoring drug for the therapy of autoimmune disorder, especially rheumatoid arthritis. Transplant Proc 1996;28:3074-3078*
8. Leca N, Muczynski KA, Jefferson JA, de Boer IH, Kowalewska J, Kendrick EA, Pichler R, Davis CL. *Higher levels of leflunomide are associated with hemolysis and are not superior to lower levels for BK virus clearance in renal transplant patients. Clin J Am Nephrol 2008;3:829-835*
9. Dong-Hyuk Sheen, Mi-Kyoung Lim, Seung-Cheol Shim, Sang-Ok Lee, Seong-Wook Kang, Ju-Kyung Song, You-Sun Lee. *Successful treatment of interstitial pneumonitis induced by leflunomide. J Korean Rheum Assoc 2007;14:268-273 (Korean)*
10. Hirabayashi Y, Shimizu H, Kobayashi N, Kudo K. *Leflunomide-induced pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. Intern Med 2006;45:689-691*
11. McEwen J, Purcell PM, Hill RL, Calcino LJ, Riley CG. *The incidence of pancytopenia in patients taking leflunomide alone or with methotrexate. Pharmacoevidiol Drug Saf 2007;16:65-73*
12. Beutler E. *Drug-induced hemolytic anemia. Pharmacol Rev 1969;21:73-103*