

Naproxen에 의해 유발된 중증 면역성 혈소판 감소증

-증례 보고-

전주예수병원 마취통증의학과

김철근 · 장인수 · 이준학 · 권영은 · 박상철

= Abstract =

Naproxen-induced Immune Thrombocytopenia

-A case report-

Cheol Kun Kim, M.D., In Su Jang, M.D., Jun Hak Lee, M.D., Young Eun Kwon, M.D., and Sang Chul Park, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

Hundreds of drugs have been implicated as the causes of antibody-mediated thrombocytopenia. Naproxen is a commonly used nonsteroidal anti-inflammatory drug, and it is generally considered to be safe with few hematological side effects such as thrombocytopenia. In this case, severe thrombocytopenia associated with petechia and epistaxis appeared after initiation of naproxen therapy in the 59-year-old man. We report here on a case of severe thrombocytopenia that was recognized at 10 days after the use of naproxen, and the patient rapidly recovered to a normal platelet count without bleeding symptoms or any complications, although immunoglobulin or steroid was not used. (Korean J Pain 2006; 19: 285-287)

Key Words: immune, naproxen, thrombocytopenia.

혈소판 감소증을 유발할 수 있는 약제로는 항생제 중에는 penicillins, cephalosporins, vancomycin 등이 있고, 항염증제 중에는 salicylates, ibuprofen, diclofenac, naproxen 등이 있으며 그 외 digoxine, alprenolol, furosemide, diazepam, valproate, amitriptyline 등등의 약물들이 있다. 비스테로이드성 항염증제 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 항염증, 항발열, 진통 효과를 가지고 있어 염증성 질환의 치료나 기타 진통의 목적 등으로 임상에서 광범위하게 사용되고 있다. NSAIDs의 합병증으로 위염, 소화성 궤양, 신부전, 드물지만 혈소판 감소증, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 간염 등이 발생할 수 있다.¹⁾ NSAIDs 중에서 통증조절의 목적으로 흔히 쓰이는 naproxen은 면역 연관성 혈소판 감소증을 유발하는 약물로, 1989년 이전에 혈소판 감소증을 유발한다고 보고된 적이 없다.

저자들은 59세 남자에서 naproxen (Anaprox[®]) 투여 후, 갑자기 비 출혈과 자반증을 동반한 혈소판 감소증이 발생했으며 naproxen을 중단 후 관찰 중 호전되어, naproxen에 의해 유발된 혈소판 감소증으로 추정된 1예를 경험했기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

키 179 cm, 몸무게 89 kg의 58세 남자 환자가 요통과 양측 하지로의 방사통을 주소로 내원하였다. 가족력상 특이 사항은 없고, 과거력상 제5요추와 제1천추 사이의 추간판 탈출증으로 후방경유 추체간 고정술 (posterior lumbar interbody fusion) 시행하였다. 이후 지속되는 요통 및 양측 하지 방사통을 주소로 본원 마취통증의학과에서 미추 차단술 (caudal block), 경막외 차단술을 제3요추와 제4요추 사이에서 시행했으나 증상의 호전이 없어서 양측 제5요추, 제1천추 신경의 선택적 경추간공 경막외 차단 (selective transforaminal epidural block)을 시행 후 기존의 상기도 감염으로 인한 기침, 가래, 콧물, 인후통 등의 증상으로 타과에서 7일 분량의 naproxen, rhinachiol, cirrus, codenal 등을 처방받고 귀가하였다. 9일 후 요통은 VNRS 4에서 VNRS 2로 호전되었으나 우연히 발견된 비 출혈과 자반증을 주소로 마취통증의학과 외래를 통해 혈액종양 내과에 의뢰되었다. 내원 당시 혈압 124/78 mmHg, 호흡수 18회/분, 심박수 68회/분으로 규칙적이었으며

접수일 : 2006년 5월 8일, 승인일 : 2006년 9월 8일

책임저자 : 권영은, (560-750) 전북 전주시 완산구 중화산동 1가 300번지, 전주예수병원 마취통증의학과

Tel: 063-230-8930, Fax: 063-286-8373, E-mail: kwon8373@yahoo.co.kr

Received May 8, 2006, Accepted September 8, 2006

Correspondence to: Young Eun Kwon, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Presbyterian Medical Center, 300, Junghwasan-dong 1-ga, Wansan-gu, Jeonju 560-750, Korea. Tel: +82-63-230-8930, Fax: +82-63-286-8373, E-mail: kwon8373@yahoo.co.kr

의식은 명료했고 진신 상태는 양호했다. 흉부 진찰 소견에서 심음은 규칙적이었고, 심잡음은 들리지 않았으며 양측 폐야에서 수포음은 들리지 않았다. 그 외에 이학적 검사 상 특이소견은 없었다. 내원 당시 촬영한 흉부 사진 상 심장의 크기는 정상이었으며, 양측 폐야는 정상 소견이었다. 시술 직전 혈액검사는 시행하지 않았으나 약 4개월 전 시행한 말초 혈액 검사에서 혈색소 11.2 g/dl, 적혈구 용적률 34.1%, 백혈구 $5.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, 혈소판 $206 \times 10^3/\mu\text{l}$, PT/aPTT 12.3/36.2 sec이었으며, 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 혈색소 14.7 g/dl, 적혈구 용적률 44.0%, 백혈구 $7.2 \times 10^3/\mu\text{l}$, 혈소판 $1 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이었으며 당시 투여 중이던 약물 중 naproxen에 의한 혈소판 감소증의 가능성을 고려하여 더 이상의 naproxen 투여를 중단했고, 혈소판제제 등의 다른 치료는 하지 않았다.

입원 당시 말초 혈액 검사에서 혈색소 13.5 g/dl, 적혈구 용적률 40.5%, 백혈구 $6.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, 혈소판 $5 \times 10^3/\mu\text{l}$, 혈액화학 검사에서 혈당 114 mg/dl, 총 콜레스테롤 203 mg/dl, 혈중 요질소 15 mg/dl, creatinin 0.9 mg/dl, AST/ALT 26/42 IU/L, ALP 92 IU/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dl, 총 단백질/알부민 7.5/3.4 g/dl, PT/APTT 11.6/31.2 sec, INR 1.03였다.

입원 2일째 혈색소 12.9 g/dl, 적혈구 용적률 39.3%, 백혈구 $6.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, 혈소판 $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ 로 당시 특별한 감염의 징후는 없었으며 말초혈액도말 검사에서 혈소판 수 감소 외에 혈소판 응집이나 분열 적혈구 등은 관찰되지 않았으며 PT/aPTT는 각각 11.6/31.2 sec로 정상 범위였다. 상기 소견으로 감염의 가능성은 배제되었고, platelet associated Ab 양성이고 임상적 소견으로 봐서 약물에 의한 면역성 혈소판 감소증이 의심되었다.

입원 3일째, 혈색소 12.7 g/dl, 적혈구 용적률 38.3%, 혈소판 $60 \times 10^3/\mu\text{l}$ 이고 비 출혈, 자반 등의 출혈 증상도 호전되었다. 입원 5일째, 혈색소 11.3 g/dl, 적혈구 용적률 34.7%, 혈소판 $189 \times 10^3/\mu\text{l}$ 소견 보여 퇴원 후 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

많은 환자를 대상으로 실시한 이중 맹검법에 의하면, naproxen에 의한 부작용 중 두통(15%), 소화장애(14%), 감기양 증후군(10%)이 가장 흔하며 피부, 신장, 추추신경계, 내분비계의 부작용은 드문 편이고, 그중 혈소판 감소증은 1%미만으로 아주 드물게 일어나는 합병증이다. 혈소판 감소증이 예상치 않게, 용량-비의존적으로, 특발성으로 생기는데 비록 이런 반응이 면역 연관성으로 나타나 보이지만, 단지 몇몇 경우에서만 면역기전에 의해 발생했다는 증거가 보고되었다.^{2,3)} 항체 매개성 혈소판 감소증(Ab-mediated thrombocytopenia)은 많은 약물에서 보고된 부작용인데, 한 가지 약물에서 노출된 환자에서 그 약물 중단 후 혈소판 감소증이 회복되

는 것으로 봐서 약제 민감성(drug-sensitivity)에 의한 것으로 여겨진다.^{4,5)}

George 등은²⁾ 약물에 의한 혈소판 감소증은 여러 약제에 의해 다양한 임상경과와 증상을 보일 수 있으며 약물 사용 후 혈소판 감소증이 발생하는 시기는 다양하여 하루 이내에서 3년까지이며 약제의 중단 후 평균 7일에 회복되는 것으로 보고하였다. 약물에 의한 혈소판 감소증의 기전으로 항암제 등의 세포독성약물과 같이 골수에서의 혈소판 생성을 직접 억제시키는 경우와 면역성 또는 비면역성으로 혈소판을 말초혈액에서 파괴하는 경우로 나누는데 말초혈액에서 파괴되는 기전은 주로 면역성 기전에 의한 것으로 알려져 있다.⁶⁾

약물에 의한 면역성 혈소판 감소증의 기전은 세 가지로 분류될 수 있다. 첫째는 약물이 혈소판에 대한 자가항체(drug-induced platelet autoantibody)를 유도하여 이런 자가항체가 혈소판과 결합된 후 그물내피계통(reticuloendothelial system)에서 파괴되는 자가항체 유도기전(drug-induced autoimmune thrombocytopenia)으로 gold, procainamide 등이 대표적으로 알려져 있으며 이 경우 임상적으로 특발성 혈소판 감소증 자반증과 구별이 거의 불가능하다.⁷⁾ 둘째는 heparin에 의한 면역성 혈소판 감소증으로 혈소판에서 분비된 당 단백질 PF4가 heparin에 결합된 후 구조변화를 일으켜 platelet-activating IgG와 결합함으로써 PF4-heparin-IgG immune-complex를 형성하게 되면 이 복합체의 IgG Fc부분이 혈소판 표면의 FcIIa receptor에 결합하여 혈소판을 활성화하여 혈전 형성 및 혈소판 감소를 초래하게 된다.⁸⁾ 셋째는 약물 의존성 면역성 혈소판 감소증(drug-dependent immune thrombocytopenia)으로 quinine, rifampin 등에서 보이는 혈소판 감소증이 여기에 속하며 그 기전으로 hapten model과 면역복합체 기전이 제시되고 있다. Hapten model은 약물이 혈소판 표면의 당단백(platelet-glycoprotein complex)에 결합하여 면역성 항원이 되어 약물-혈소판 복합체에 대한 항혈소판 항체 형성을 유도하는 기전으로 penicillin에 의한 혈소판 감소증이 이런 기전에 의해 발생하는 가능성이 있지만 그 외 다른 약물에서 이런 기전에 의해 면역성 혈소판 감소증이 발생한다고 증명된 바가 없다.⁹⁾ 면역복합체 기전(immune complex model)은 초기에는 약물이 약물에 대한 항체(drug-dependent antibody)를 유도한 후 약물-항체 복합체를 형성하고 이 복합체가 혈소판의 Fc receptor에 결합하여 혈소판을 파괴하는 기전으로 알려졌으나 Christie 등은⁸⁾ quinine에 의한 면역성 혈소판 감소증 환자에서 약물-항체 복합체가 Fc부분이 아닌 Fab부분에 의해 혈소판과 결합하는 것을 증명하였다. 따라서 현재는 면역복합체 기전으로 약물이 혈소판막의 특이 당단백과 결합하여 가역적인 구조변화를 일으켜 항체 형성을 유발함으로써 당 단백질-약물-항체의 3차원적인 복합체에 의해 혈소판이 파괴되는 것으로 설명되고 있다.⁶⁾

약물에 의한 면역성 혈소판 감소증의 진단은 자세한 병

력청취와 이학적 검사를 통해 정확한 약물 복용력, 감염증상, 이전의 수혈여부 및 출혈 증상 등을 확인하고 말초혈액 도말 검사를 시행하여 가성 혈소판 감소증, 감염, 파종성 혈관 내 응고증 등의 다른 원인을 배제해야 한다. 또한 골수검사를 통해 골수기능이 정상임을 확인하고 다른 혈액학적인 질환을 배제함으로써 도움을 받을 수 있다.⁶⁾ Leach 등,⁹⁾ Cines와 Blanchette¹⁰⁾ 및 Visentin 등의¹¹⁾ 연구에 의하면 특발성 혈소판 감소성 자반증에서 항혈소판 항체의 민감도 및 특이도는 각각 49-69%, 78-92%로 음성결과가 진단을 배제할 수 없어 진단에 반드시 필요한 것이 아니듯이 약물에 의한 면역성 혈소판 감소증에서도 민감도는 5-80%로 다양하게 보고되고 있으며 현재까지 항혈소판 항체의 진단적 유용성에 대해서는 입증되지 않았다. 따라서 약물에 의한 면역성 혈소판 감소증의 진단은 오직 임상적으로 약물 복용 전 혈소판 수가 정상이고 의심되는 약물복용 후에 혈소판 수가 감소하며 의심되는 약물복용을 중단했을 때 혈소판 감소증이 완전히 회복되며, 의심되는 투여 약물이 혈소판 감소증 발생 전에 오직 한 가지이고 치료 후 다른 약물이 투여되어도 혈소판 수치가 정상이어야 하고, 다른 원인에 의한 혈소판 감소증을 배제할 수 있고, 약물을 재 투여했을 때 혈소판 감소증이 다시 발생하는 것을 관찰함으로써 진단할 수 있다. 이 환자의 경우, 약물 복용 전 혈소판 수치가 정상이었고 의심되는 약물복용 후 혈소판 수가 감소되어 약물복용을 중단했을 때 혈소판 수치가 정상으로 회복되었으며, 복용 약물 중 혈소판 감소증을 유발할 수 있는 약물이 naproxen밖에 없으며, 다른 원인에 의한 혈소판 감소증을 배제할 수 있어서 level of evidence가 II에 해당한다.^{5,6)}

약물에 의한 혈소판 감소증의 치료는 가장 중요한 원인으로 추정되는 약물을 즉시 투여 중단하는 것이며 투여 중단 후 대개 1-2주(평균 8일) 내에 정상 혈소판 수로 빠르게 회복되는 것으로 알려져 있는데⁵⁾ Pedersen-Bjergaard 등의¹²⁾ 연구에 따르면 출혈이 동반되거나 혈소판 수가 $10,000/mm^3$ 이하일 때에는 일시적 효과를 보이는 경우가 많지만 혈소판 수혈을 할 수 있고, 특히 혈소판 감소증이 면역성 기전으로 발생한 것이 의심될 때는 스테로이드와 면역글로불린 등을 투여할 수 있지만, 혈소판 수치가 정상화되는 것과 발병 후 최저 혈소판수치, 스테로이드 투약 여부, 출혈 존재

여부, 빈혈 여부, 백혈구 감소 여부, 성별, 나이와 큰 상관관계가 없다고 보고하였다. 이 환자의 경우, 특별한 치료를 하지 않고 추정되는 약물을 즉시 투여 중지시킨 후 경과를 관찰하던 중 중단 5일째에 정상 혈소판치로 호전되었다.

결론적으로 naproxen에 의한 면역성 혈소판 감소증은 매우 드물게 발생하는 부작용이지만 심한 출혈 등의 심각한 부작용을 유발할 수 있으므로 환자에게 약물 투여 시 일어날 수 있는 증상을 미리 설명하고, 혈소판 감소증, 출혈 증상 등의 병력이 있거나, 투여 중에 혈소판 감소증을 의심할 만한 임상적 출혈증상이 있을 때는 반드시 혈액검사를 통해 혈소판 감소 유무를 확인하는 것이 필요하다.

참 고 문 헌

- O'Brien WM, Bagley GF: Rare a adverse reaction to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985; 12: 347-53.
- Poldre PA: Naproxen thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1989; 31: 74.
- Camba L, Joyner MV: Acute thrombocytopenia following ingestion of indomethacin. *Acta Haematol* 1984; 71: 350-2.
- Bougie D, Aster R: Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen. *Blood* 2001; 97: 3846-50.
- George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S: Drug-induced thrombocytopenia, a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998; 129: 886-90.
- Burgess JK: Molecular mechanisms of drug-induced thrombocytopenia. *Current Opinion Hematology* 2001; 8: 294-8.
- Aster RH: Drug-induced immune thrombocytopenia, an overview of pathogenesis. *Semin Hematology* 1999; 36: 2-6.
- Christie DJ, Mullen PC, Aster RH: Fab-mediated binding of drug-dependent antibodies to platelets in quinidine- and quinine-induced thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1985; 75: 310-4.
- Leach MF, Cooper LK, AuBuchon JP: Detection of drug-dependent, platelet reactive antibodies by solid-phase red cell adherence assays. *Br J Haematol* 1997; 97: 755-61.
- Cines DB, Blanchette VS: Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
- Visentin GP, Wolfmeyer K, Newman PF, Aster RH: Detection of drug dependent, platelet reactive antibodies by antigen capture ELISA and flow cytometry. *Transfusion* 1990; 30: 694-700.
- Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB: Drug-induced thrombocytopenia, clinical date on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 183-9.