

# 2기 매독 환자에서 발생한 간질성 폐렴 양상의 Jarisch-Herxheimer 반응 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

허중연 · 노지윤 · 김미정 · 최원석 · 조유미 · 송준영 · 정희진 · 김우주

## A Case of Secondary Syphilis with Jarisch-Herxheimer Reaction Presenting as Hypersensitivity Pneumonitis

Jung Yeon Heo, M.D., Ji Yoon Noh, M.D., Mi Jung Kim, M.D., Yu Mi Jo, M.D., Won Suk Choi, M.D., Joon Young Song, M.D., Hee Jin Cheong, M.D. and Woo Joo Kim, M.D.

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Jarisch-Herxheimer reaction (JHR) is a self-limited, acute febrile hypersensitivity reaction that occurs after antibiotic therapy against spirochetes disease. When occurring in the text of syphilis therapy, the JHR begins typically 1-2 hour after the administration of penicillin and is characterized by fever, chills, myalgias, and exacerbation of skin lesions. Rarely, severe JHR can occur in the form of endocarditis, fulminant hepatitis, and hypersensitivity pneumonitis. Recently, we experienced an interesting case of JHR complicated by the hypersensitivity pneumonitis after treating secondary syphilis. Proper differential diagnosis is required to differentiate this reaction from drug-induced hypersensitivity reaction.

**Key Words :** Syphilis, Jarisch-Herxheimer reaction, Hypersensitivity pneumonitis

### 서 론

Jarisch-Herxheimer 반응(Jarisch-Herxheimer reaction, JHR)은 조기 매독으로 항생제 치료를 받는 환자에서 나타나는 반응으로 2기 매독 환자의 70-90%에서 비교적 흔하게 나타나는 급성 열성과민반응이다(1). 조기 매독 환자에서 페니실린 항생제 투여 후 발열, 무력감, 두통, 피부 병변의 악화 등 다양한 전신증상을 보이지만, 항생제 투여 후 나타나는 과민반응과는 다르므로 페니실린 투여를 중단할 필요는 없다. 일반적으로 대증적인 처치만으로 단기간 내에 호전될 수 있어 약물 과민반응 및 기타 감염성 질환과 감별을 요한다. 그러나 드물게는 JHR 반응으로 심내막염, 뇌신경 마비, 시력 상실, 전격성 간염, 급성 호흡곤란증후군 등이 초래될 수 있으므로 장기손상 여부에 대해 주의 깊은 관찰이 필요하다(2-4). 저자들은 최근 2기 매독 치료를 위해 Benzathine

penicillin-G를 투여 받고 과민성 폐렴 양상의 JHR을 보인 환자 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

### 증 례

평소 이성과의 성 접촉이 빈번했던 19세 여자가 2개월 전부터 시작된 사지와 손발바닥의 반점구진성 발진으로 입원 15일 전 본원 피부과에 내원하였다. 과거력과 이학적 소견을 바탕으로 2기 매독을 의심하였고, VDRL 항체가가 1:256, TPHA 양성 소견을 보여 피부증상을 동반한 2기 매독으로 확진 하였다. 피부발진 외에 다른 이상소견은 없어 Benzathine penicillin-G 240만 단위를 1회 근주 투여 후 귀가 조치 하였다. 환자는 페니실린 투여 받은 12시간 후부터 발생한 심한 발열과 오한, 기침, 인후통으로 응급실에 다시 내원하였다. 활력징후는 체온 39.7°C, 혈압 110/60 mmHg, 맥박 115 회/min였다. 진찰소견에서 손발 구진이 악화되었고 다수의 좌우 경부림프절이 0.5 cm 정도로 축적되고 있었으며 인후 발적을 보였으나 삼출 소견은 보이지 않았다. 혈액검사 소견은 혈색소 7.2 g/dL(MCV 60 fL), 백혈구 11,300/mm<sup>3</sup>, 혈소판 313×10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>, 적혈구 침강 속도(ESR) >120 mm/hr, C-반응 단백질 176 mg/L였다. 환자가 마른기침을 지속

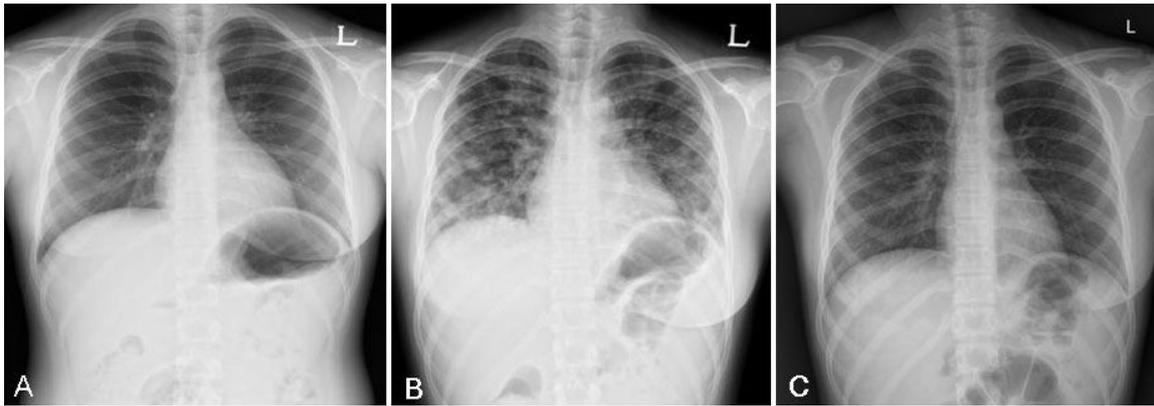
Submitted : 9 June, 2009, Accepted : 12 August, 2009

Correspondence author : Hee Jin Cheong, M.D., Ph.D.

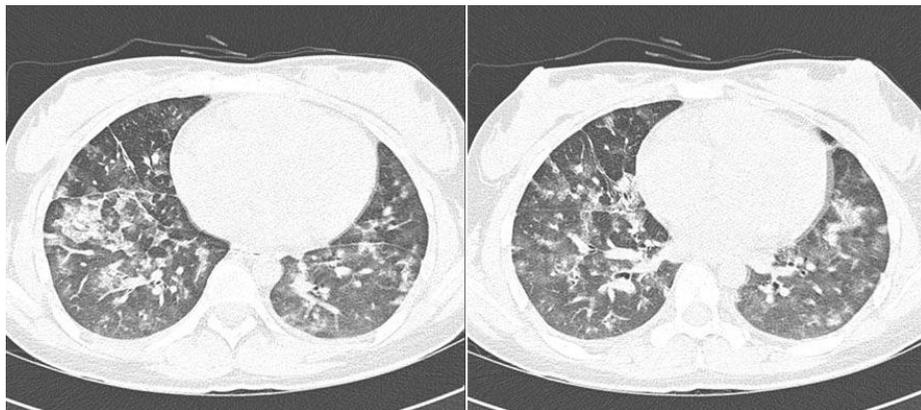
Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, 97 Guro Dong-gil, Guro-gu, Seoul, 152-703 Korea

Tel : +82-2-2626-3050, Fax : +82-2-2626-1104,

E-mail: heejinmd@medimail.co.kr



**Figure 1.** (A) Before treatment with penicillin, there is no abnormal lesion in both lungs. (B) 12 hours later, abruptly developed ill-defined nodular and patchy air-space opacities are observed. (C) After 3 days, bilateral nodular and patch opacities are much improved.



**Figure 2.** Chest CT scan shows patchy air-space opacities and diffuse ground-glass opacities in both lungs, suggestive of hypersensitivity pneumonitis.

적으로 호소하여 단순 흉부 사진을 촬영하였다. 초기 내원시 단순 흉부 사진에는 보이지 않았던 결절성 침윤소견이 전 폐야에 걸쳐 관찰되었다(Fig. 1). 추가적으로 시행한 고해상도 컴퓨터 단층촬영에서는 미만성 젓빛 유리양 음영(ground-grass opacities)이 전 폐야에 걸쳐 관찰되었다(Fig. 2). 환자의 병력 상 간질성 폐렴의 원인으로 의심할 만한 소견은 없었고 페니실린 치료 후 급속히 발생한 점으로 미루어 JHR 의심 하에 산소공급 및 보존적 치료를 하면서 경과 관찰하였다. *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, 거대 세포바이러스에 대한 면역 혈청 검사, 소변 항체검사 및 DNA-PCR 검사를 시행하였으나 모두 음성이었으며 객담 배양검사에서도 세균, 결핵균 등의 병원균은 동정되지 않았다. 환자는 내원 2일째 증상 및 단순 흉부 사진이 급속도로 호전되었다. 내원 5일째 단순 흉부 사진은 정상 소견을 보였고 발열과 기침 등의 증상이 호전되어 퇴원하였다. 이후 환자는 다른 증상이 발생하지 않았고 치료 후 3개월째 VDRL 항체가 1:8로 감소되었다.

## 고 찰

JHR은 1895년 수은으로 치료받던 매독 환자에서 처음 보고되었다. JHR은 라임병, 렙토스피라병, 매독 등의 나선상균 질환에서 항생제 치료 후 비교적 흔하게 나타나는 급성 열성 과민반응이다. 항생제 투여 1-2시간 후 발열, 오한, 근육통, 과호흡, 심계항진 및 혈액학적 불안정성 등의 전신증상을 보이며 치료 중인 질병의 증상이 일시적으로 악화되어 피부발진에 통증이 생길 수 있다. 드물게는 안면마비, 운동실조, 시력상실 등의 신경학적 증상과 말초혈관의 확장반응에 의해 저혈압 등의 다양한 소견이 나타날 수 있다(5, 6). 매독에서는 질병의 진행상태에 따라 JHR 경과가 다양하게 보일 수 있고 주로 초기 매독에서 심한 임상경과를 보이는 것으로 알려져 있지만 대부분의 경우 12-24시간 이내에 해열제등의 보조적 치료만으로 호전된다(1, 7). 본 증례는 JHR이 과민성 폐렴으로 나타난 드문 경우로 국내에서는 Kim 등이 유사한 증례를 보고한 바 있다(8).

JHR의 발생기전은 항생제 치료 후 나선상균이 파괴되면서 생성되는 내독소에 의한 IgE 매개성 즉시형 과민반응으로 증상 발생 전에 혈청 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  분비가 증가하고 이후 증상 발생과 함께 IL-6, IL-8이 연속적으로 분비되어 전신반응을 보이는 것으로 알려져 있다(9). 항생제 치료 전에 TNF- $\alpha$ 에 대한 항체를 투여하였을 때 JHR 증상이 완화되는 것으로 알려져 있어 TNF- $\alpha$ 는 JHR발생기전에 중요한 역할을 하는 것으로 추정되고 있다(10).

본 증례에서는 2기 매독으로 진단받고 Benzathine penicillin-G를 1회 근육 받은 환자에서 12시간 경과 후 호흡기 증상이 급격히 악화를 보이며 단순 흉부 사진 및 컴퓨터 단층촬영에서 폐 침범 소견을 보였던 경우로 JHR외에 매독성 폐렴, 페니실린 유발성 과민성 폐렴, 세균성 폐렴을 감별할 필요가 있었다. 먼저 매독성 폐렴의 경우 3기 매독에서 나타나며 발생 빈도가 매우 낮고 주로 양측 폐 기저부에 다발성 결절이나 망상형 침윤 형태로 나타나는 것으로 알려져 있고 2기 매독에서 나타나는 경우는 매우 드물다(11). 본 증례에서는 2기 매독으로 치료 전 단순 흉부 사진에서 과민성 폐렴의 소견이 보이지 않다가 페니실린 치료 6-12시간 경과 후 미만성 젓빛 유리양 음영이 전 폐야에 걸쳐 관찰되어 다발성 결절 형태로 나타나는 매독성 폐렴과는 구분이 된다. 또한, 객담 배양 검사 및 혈청학적 검사에서 모두 음성이었으며 광범위 항생제를 사용하였지만 5일 만에 단순 흉부 사진이 정상으로 호전되어 세균성 폐렴 가능성도 배제되었다. 페니실린 유발성 과민성 폐렴의 경우 원인약물을 재 투여해야 진단이 가능하지만 주로 3형 또는 4형 과민반응에 의해 발생하므로 약물에 노출된 지 1-2주 경과 후에 발생하게 된다. 따라서, 본 증례에서는 페니실린 투여 6-12시간 만에 증상이 발생하였다는 점에서 페니실린 유발성 과민성 폐렴과도 감별이 가능하였다(12, 13).

JHR은 저절로 좋아지므로 안정과 대증요법이 치료의 주가 된다. JHR을 예방하기 위한 목적으로 corticosteroid, opioid계열의 진통제인 meptazinol, aspirin 등이 시도되었고, 일부에서는 증상을 완화시키는 효과를 보이기도 하였다. 하지만, 예방적 투여의 효과에 대해서는 논란이 있으며 항-TNF- $\alpha$  제제의 경우 실험적으로 효과가 있는 것으로 보고하였다(14).

결론적으로 JHR은 매독 환자에서 페니실린 투여 후 비교적 흔하게 나타나는 반응으로 특히 페니실린 치료 후 매독 증상의 일시적인 악화와 함께 발열질환이 동반될 때 의심해 볼 수 있다. JHR은 과민성 폐렴 양상으로도 나타날 수 있어 페니실린 치료 후 급속히 진행되는 폐질환에서 JHR의 가능성을 고려해야 할 것이다.

## References

- 1) See S, Scott EK, Levin MW. Penicillin-induced Jarisch-Herxheimer reaction. *Ann Pharmacother* 39: 2128-30, 2005
- 2) Kaplanski G, Granel B, Vaz T, Durand JM. Jarisch-Herxheimer reaction complicating the treatment of chronic Q fever endocarditis: elevated TNF- $\alpha$  and IL-6 serum levels. *J Infect* 37:83-4, 1998
- 3) Silberstein P, Lawrence R, Pryor D, Shnier R. A case of neurosyphilis with a florid Jarisch-Herxheimer reaction. *J Clin Neurosci* 9:689-90, 2002
- 4) Fathilah J, Choo MM. The Jarisch-Herxheimer reaction in ocular syphilis. *Med J Malaysia* 58:437-9, 2003
- 5) Bryceson AD. Clinical pathology of the Jarisch-Herxheimer reaction. *J Infect Dis* 133:696-704, 1976
- 6) Jarisch A. Therapeutische versuche bei syphilis. *Wien Med Wochenschr* 45:721-4, 1985
- 7) Anonymous, Jarisch-Herxheimer reaction. *Br Med J* 1:384, 1967
- 8) Kim JW. A case of Jarisch-Herxheimer reaction complicated by fatal hypersensitivity pneumonitis in a patient with secondary syphilis. *Korean J Dermatol* 44:1114-8, 2006
- 9) Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. *J Clin Pharm Ther* 30:291-5, 2005
- 10) Beutler B, Munford RS. Tumor necrosis factor and the Jarisch-Herxheimer reaction. *N Engl J Med* 335: 347-8, 1996
- 11) David G, Perpoint T, Boibieux A, Pialat JB, Salord H, Devouassoux M, Chidiac C, Peyramond D. Secondary pulmonary syphilis: report of a likely case and literature review. *Clin Infect Dis* 42:e11-5, 2006
- 12) Yonemaru M, Mizuquchi Y, Kasuga I, Utsumi K, Ichinose Y, Toyama K. Hilar and mediastinal lymphadenopathy with hypersensitivity pneumonitis induced by penicillin. *Chest* 102:1907-9, 1992
- 13) de Hoyos A, Holness DL, Tarlo SM. Hypersensitivity pneumonitis and airways hyperreactivity induced by occupational exposure to penicillin. *Chest* 103:303-4, 1993
- 14) Fekade D, Knox K, Hussein K, Melka A, Lalloo DG, Coxon RE, Warrell DA. Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 335:311-5, 1996