

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom 증후군 환자에서 타이제사이클린 사용 후 급격히 발생한 혈액 응고 장애 1예

정영진,¹ 강병주,¹ 이지완,¹ 박진오,¹ 김태범,² 조유숙,² 문희범,² 권혁수²서울아산병원 ¹내과, ²알레르기내과

Rapid-onset of severe tigecycline-induced coagulopathy in drug reaction with eosinophilia and systemic symptom syndrome

Yeong Jin Jeong,¹ Byeongzu Ghanh,¹ Ji Wan Lee,¹ Jinoh Park,¹ Tae-Bum Kim,² You Sook Cho,² Hee-Bom Moon,² Hyouk-Soo Kwon²Departments of ¹Internal Medicine, ²Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome—also known as drug-induced hypersensitivity syndrome—is an uncommon disease entity that manifests as fever, skin rash, blood cell abnormalities, lymphadenopathy, and often coagulopathy. Tigecycline is an antibiotic that is selectively used to treat complicated intra-abdominal and soft-tissue infections. Recently, a few cases of tigecycline-induced coagulopathy have been reported. Herein, we report a case of tigecycline-induced coagulopathy in a patient with DRESS syndrome. Both prothrombin time and activated partial thromboplastin time were abruptly exceeded beyond 180 seconds on day 6 of tigecycline treatment and normalized after discontinuation of tigecycline. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:74-78)

Keywords: DRESS syndrome, Tigecycline, Coagulopathy

서 론

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군은 드물지만 발생 시 치명적일 수 있는 질환이다. 이 질환은 약제에 대한 과민반응으로서 다양한 장기를 침범하여 피부발진, 호산구 증가증이나 비정형적 림프구증 등의 혈액학적 이상, 림프절 비대 등이 나타난다.¹ 이러한 임상 양상은 패혈증과 유사한 면이 있어 잘못된 진단으로 치료가 늦어질 수 있어 임상상의 의심이 가장 중요하다. 또한 패혈증과 마찬가지로 DRESS 증후군에서도 범발성 혈관 내 응고 장애(disseminated intravascular coagulation)가 드물게 동반될 수 있으며, 이 경우 예후가 좋지 못하다고 알려져 있다.²

다제 약제 내성균의 치료에 타이제사이클린(tigecycline)을 종종 사용하게 되는데, 드문 약물 이상 반응으로 주로 간경화나 신기능

장애가 있는 환자에서 혈중 피브리노겐의 감소를 동반한 응고 장애가 발생한다고 알려져 있으나, 아직 명확한 발생기전은 알려져 있지 않다.³ 이 응고 장애를 호전시키기 위해서는 약제를 중단해야만 한다.³⁻⁶

본 원고는 DRESS 증후군으로 치료를 받고 있던 환자에서 발생한 응고 장애로 DRESS 증후군의 악화 혹은 다른 원인일 가능성을 두고 고민하였던 증례로 DRESS 증후군과 타이제사이클린에 의한 응고 장애의 병발을 언급한 보고가 없어 소개하고자 한다.

증 례

환자: 73세 여자**주소:** 발열, 호흡곤란**현병력:** 내원 1개월 전 허리통증으로 연고지 병원에서 시행한 허

리 자기 공명 영상에서 봉와직염이 의심되어 세파제돈(cefazedone)을 사용 하던 중, 2주 전부터 발열과 함께 피부발진이 발생하기 시작하였다. 이에 항생제를 반코마이신(vancomycin)과 겐타마이신(gentamicin)으로 변경하였다. 반코마이신과 겐타마이신을 유지하면서 발열과 염증 수치 호전되어 2일 전 항생제를 세프트리악손(ceftriaxone)으로 변경하였는데, 변경 이후 다시 발열과 함께 호흡 곤란 및 의식저하 소견을 보여 응급실에 내원하였다.

과거력: 알레르기 질환의 병력은 없었다. 고혈압이 있었으나, 약제는 복용하지 않고 있었다.

사회력: 특이 사항 없다.

가족력: 특이 사항 없다.

진찰 소견: 혈압은 90/52 mmHg, 맥박수 분당 84회, 호흡수 분당 20회, 체온 40°C였다. 의식 수준은 기면 상태를 보였지만, 지남력은 유지되었다. 전신에 특징적인 반점 구진성(maculopapular) 발진이 관찰되었는데, 특히 하지 쪽에 주로 관찰되었다(Fig. 1). 양측 하부 폐야에서 나음이 청진되었으나, 천명음은 관찰되지 않았고, 심잡음



Fig. 1. Generalized maculopapular rash and petechiae on the lower extremities.

은 들리지 않았다. 복부 진찰 및 신경학적 검사도 정상이었다.

검사실 소견: 응급실에서 시행한 말초혈액검사에서 헤모글로빈은 10.3 g/dL, 백혈구 수치는 9,300/ μ L (호산구 511/ μ L), 혈소판 72,000/ μ L였다. 간기능검사에서 아스파르테이트 아미노전달효소(aspartate aminotransferase) 154 IU/L, 알라닌 아미노전달효소(alanine aminotransferase) 136 IU/L로 증가되어 있었다. 알칼라인 포스파타제(alkaline phosphatase)는 107 IU/L, 총 빌리루빈(bilirubin)은 0.3 mg/dL였다. 신기능검사에서 크레아티닌(creatinine)이 1.34 mg/dL로 증가되어 있었다. C-반응성 단백(c-reactive protein)은 9.58 mg/dL로 증가되어 있었다. 프로트롬빈(prothrombin) 시간은 13.3초(정상범위, 10–13초)로 연장되어 있었고, 피브리노겐은 171 mg/dL(정상범위, 200–400 mg/dL)였다. 현미경적 요검사에서 적혈구가 다수 발견되었고, 백혈구는 고배율 시야 당 6–10개가 관찰되었다. 과립원주(granular cast)도 저배율 시야 당 3–5개 관찰되었다. 혈액, 소변, 객담 세균배양검사에서 균이 동정되지 않았다.

흉부 전산화 단층촬영에서는 간질성 침윤과 함께, 폐부종, 종격동 내 림프절종창 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 심초음파는 정상이었다. 피부조직검사에서 혈관 주변에 림프구와 호산구 침윤이 관찰되고 외피의 기저층에 수증성 퇴화(hydronic degradation)가 관찰되어 약물에 의한 피부발진에 합당한 소견으로 판단하였다(Fig. 3).

치료 및 경과: 환자의 피부발진, 발열, 간 및 신장 기능의 이상, 림프절 종대 등을 고려하였을 때 감염성 질환보다는 DRESS 증후군을 의심하였다. 가능성이 있는 약물로는 이전에 연고지 병원에서 사용하였던 세팔로스포린 계열의 항생제로 추정하였다. 이에 스테로이드를 1 mg/kg으로 사용하였다. 하지만 패혈증 및 이로 인한 다

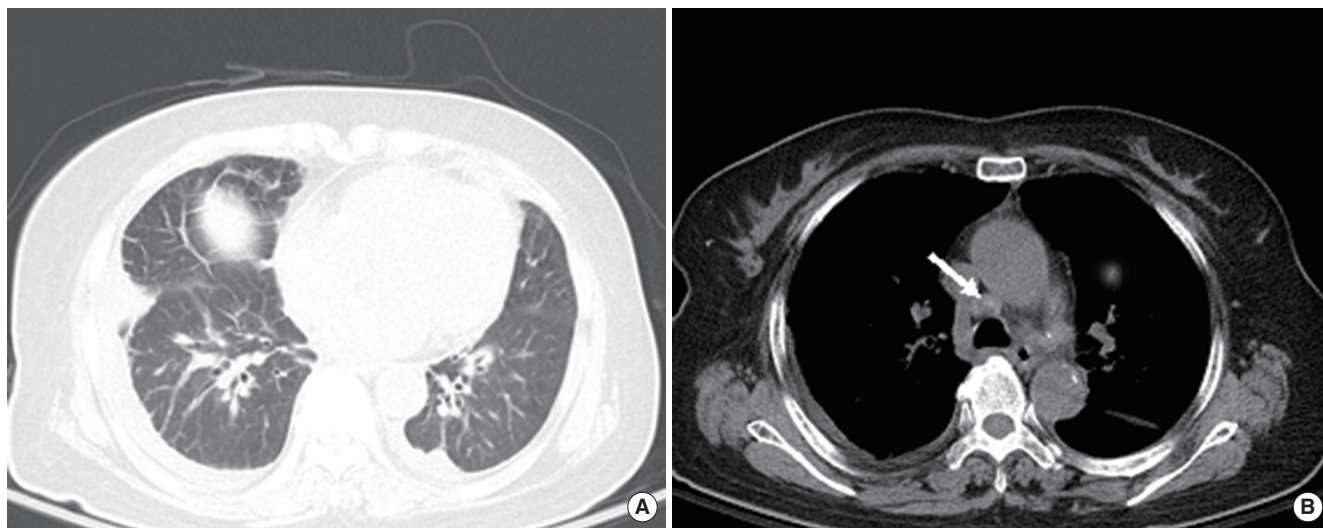


Fig. 2. High-resolution chest computed tomography images showing pulmonary edema (A) and mediastinal lymphadenopathy (B; arrow, mediastinal lymphadenom). DRESS syndrome can manifest interstitial pneumonia and pleural effusion.

발 장기 부전을 배제할 수는 없어 이전에 사용했던 항생제와는 다른 계열인 타이제사이클린을 50 mg을 12시간마다 투여하였다. 스테로이드 투약 1일 뒤부터 체온은 정상화되었고, 간기능검사 및 크레아티닌을 포함한 C-반응성 단백 또한 호전되었고, 요검사에서 관찰되었던 현미경적 혈뇨 등도 호전이 되었다. 흉부 방사선촬영에서 간질성 폐 침윤도 호전되었다.

하지만 입원 6일째, 프로트롬빈 시간이 180초로 연장되고, 피브리노겐 수치가 25 mg/dL로 감소하였다. D-dimer는 35.2 µg/mL 이상으로 증가되었다. DRESS 증후군의 악화 및 이로 인한 범발성 혈관 내 응고 장애가 발생하였을 가능성을 고려해 볼 수도 있었겠지만 발열 및 피부발진, 혈액검사 소견이 호전되고 있어 이로 인한 가

능성은 배제하였다. 원인은 명확하지 않았지만 우선 혈소판 수혈 및 동결침전제제를 처방하였고, 비타민 K도 투약하였으나, 9일째 다시 프로트롬빈 시간이 180초로 연장되었다(Table 1). 이러한 응고 장애의 원인이 사용 중인 약제일 가능성을 고려하여 스테로이드는 유지하면서 타이제사이클린을 중단하고 다른 항생제는 사용하지 않았다. 타이제사이클린 중단 후 추가 수혈 없이 응고 장애는 호전되었다(Table 1). 환자는 모든 증상이 호전된 후 입원 18일째 경구 스테로이드를 처방받아 퇴원하였고, 이후 외래에서 약 한 달간 스테로이드를 감량하면서 치료 종결하였다. 정확한 원인 감별을 위한 유발 검사는 시행하지 못하였다.

고 찰

이번 증례의 환자는 발열과 함께 피부발진, 호산구 증가증, 림프절 종대, 간기능 장애, 신기능 장애 및 폐 간질 내 침윤 등 다발성 장기를 침범하는 소견이 있었고 균 감염의 증거가 없는 상태로, DRESS 증후군을 진단할 수 있었다. 이 증례에서는 봉와직염으로 세파제돈을 2주간 사용하면서 피부발진과 발열이 지속되었고, 반코마이신과 젠타마이신으로 변경한 이후에는 호전되었다가 다시 세프트리악손을 사용하면서 발열이 악화되고 여러 가지 내부 장기 침범 소견을 보였던 점을 고려하였을 때, 원인 약물은 세팔로스포린으로 의심하였다.^{1,7}

DRESS 증후군은 1,000–10,000 약물 노출당 1건 정도로 발생하는 드문 질환이다.⁸ DRESS 증후군은 약제 특이적인 면역반응으로 인한 조절 T 세포(regulatory T cell)의 기능 장애와 human herpes virus-6 등의 바이러스 재활성화 등에 의해 발생하는 것으로 알려

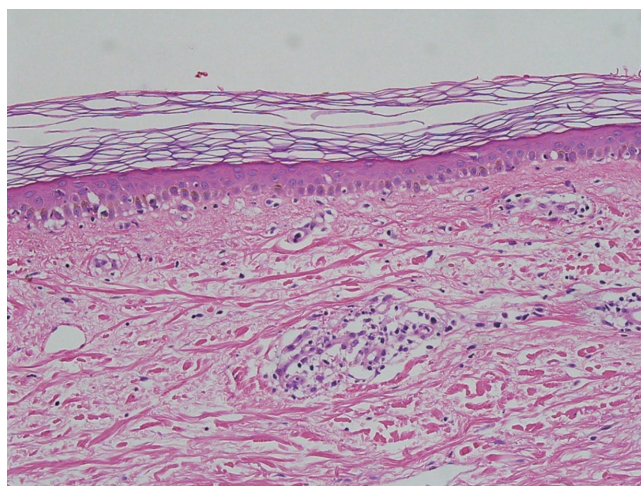


Fig. 3. Skin biopsy showing dermatitis with perivascular lymphocytic and eosinophilic infiltration (H&E, ×400).

Table 1. Coagulation profiles on select days in the hospital

Variable	Day 1*	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 12	Day 39
PLT ($\times 10^6 \mu\text{L}$)	72	45	13	30	18	20	14	22	94	65	38	197
PT (sec)	-	13.3	13.5	14.6	14.0	180	13.4	13.0	180	12.4	12.0	10.7
PT (INR)	1.01	1.24	1.26	1.37	1.29	18.88	1.35	1.19	18.80	1.13	1.12	0.97
aPTT (sec)	36.0	47.7	49.3	38.4	41.2	180.0	32.3	31.3	180.0	32.6	28.9	24.2
Fibrinogen (mg/dL)	-	171	-	107	87	25	79	70	25	75	93	-
Transfusion			PC 16U	FFP 2U PC 24U	PC 16U	FFP 6U PC 8U CP 6U	PC 24U CP 6U	PC 8U	PC 8U FFP 6U CP 6U	CP 6U		
Days of tigecycline use	1	2	3	4	5	6	7	8	9	-	-	-
Days after discontinuation of tigecycline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	30

PLT, platelet; PT, prothrombin time; INR, International normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time; PC, platelet concentration; FFP, fresh frozen plasma; CP, cryoprecipitate.

*Day 1 test was done in emergency department and day 2 result was considered as initial result in admission.

Table 2. Comparison of reported cases of tigecycline-induced coagulopathy

Source	Comorbidity	Indication for tigecycline	Days of tigecycline	PT (sec)	INR	Fibrinogen (mg/dL)
Sabanis et al. ⁴	ESRD	SSI	10	120	6.33	297
			19	18.8	1.71	42
Pieringer et al. ³	ESRD	Peritonitis	15	-	1.50	-
			35	-	1.76	38
			39	-	3.08	30
Rossitto et al. ⁵	LC with AKI	Severe septic shock	6	-	2.70	50
			7	Indeterminate	-	25

PT, prothrombin time; INR, International normalized ratio; ESRD, end stage of renal disease; SSI, surgical site infection; LC, liver cirrhosis; AKI, acute kidney disease.

저 있지만, 발병기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다.^{9,10} DRESS 증후군은 발열과 함께 피부발진이 특징적이고, 내부 장기의 침범과, 림프절 종대, 혈액학적 이상 소견 등이 보인다.¹¹⁻¹³ DRESS 증후군은 특이적인 진단법이 없기 때문에 질환을 의심하는 것이 가장 중요하다. Kardaun 등⁷이 제안한 RegiSCAR (severe cutaneous adverse reaction) 점수로 진단에 도움을 받는데 발열, 림프절 종대, 비정형적 림프구증, 호산구 증가증, 피부발진, 내부 장기 침범, 약제 중단 후 호전되는 데 걸린 시간, 다른 질환의 가능성 등을 각각 점수화하여 6점 이상인 경우 ‘확실한(definite)’ DRESS 증후군으로 진단해 볼 수 있다. 이번에는 RegiSCAR 기준 8점으로 ‘확실한’ 기준에 해당하고 다른 질환을 달리 의심할만한 증거가 없어 DRESS 증후군으로 진단을 할 수 있었다.

타이제사이클린은 2005년도에 U.S. Food and Drug Administration에 승인되어 사용되는 미노사이클린 유도체인 항생제로서 주로 심한 복강 내 감염이나 연부 조직 감염 등에서 주로 사용되며, 다제 내성균에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.¹⁴ 타이제사이클린은 그 구조가 베타락탐 계열의 항생제와는 다르기 때문에 베타락탐 계열의 항생제에 과민반응을 보인 환자에게도 사용할 수 있다.¹⁵ 타이제사이클린의 사용 시에는 대개 10% 이상의 환자에서 소화기계 증상 등이 발생하는 것으로 알려져 있고, 그보다 더 적게 두통이나 어지러움 등의 비특이적인 증상이 발생한다.¹⁶ 4%–5% 정도로 간 독성이 동반되는 것으로 알려져 있어 간기능 장애가 있는 환자에서는 주의해야 하며, 신 독성은 대개 없어 신장 질환자에서도 용량 감량 없이 사용할 수 있지만, 주로 신장 질환자에서 응고 장애가 나타나는 것으로 알려져 있다. 타이제사이클린에 의한 응고 장애는 대개 사용한 환자의 2% 정도에서 나타난다고 보고가 되고 있다.^{3,5} 이 응고 장애가 발생하는 이유는 아직 명확하지 않은데, 이전에는 항생제 투약으로 인한 장내 세균총의 변화로 비타민 K의 흡수에 장애가 생긴 것으로 여겨졌으나 비타민 K의 투약이 응고 장애를 막을 수 없었다는 이전 보고와 이번 증례에서도 비타민 K 투약과 관계 없이 응고 장애가 반복된 것으로 보아, 이 가설은 설득력을 잃고 있다.¹⁷ 현재는 타이제사이클린의 대사산물인 혈액 응고 단계에 직접적으로 작용하는 것으로 추정하고 있다.³

본 증례에서는 사용 6일째 갑작스럽게 응고 장애가 발생하였는데, 보고된 다른 환자들에 비해 빠르고 심하게 나타났다.³⁻⁵ 타이제사이클린에 의한 응고 장애는 투여 후 2–3주 이후에 피브리노겐이 서서히 감소하면서 발생하는 것으로 알려져 있다.^{3,5,6} 단, Rossitto 등⁵이 보고한 증례에서 기저질환으로 자가면역성 간염에 의한 간경화 (Child-Pugh class C)가 있는 환자에서 *Stenotrophomonas maltophilia* 균혈증에 의한 패혈증으로 타이제사이클린을 사용하였을 때 6일째부터 응고 장애가 발생하기 시작하여 이번 증례와 비슷한 소견을 보였다. 하지만 본 증례가 다른 증례들과 다른 점은 prothrombin time (PT) 및 activated partial thromboplastin time가 모두 단 하루 만에 180초 이상으로 증가되었다는 것이다. Sabanis 등⁴이 보고한 증례에서 PT가 120초까지 증가된 것이 기존 증례 중 가장 길게 연장된 것이었고 모두 수일에 걸쳐서 증가하였다(Table 2).

간기능 및 신기능 장애가 있는 환자에서 타이제사이클린에 의한 응고 장애가 더 심하게 발생하는 점으로 미루어 보아 응고 장애의 기전이 타이제사이클린의 대사와 관련이 있을 것으로 추정된다. 이 환자의 경우 DRESS 증후군으로 인해 신장 및 간기능 이상이 동시에 존재하였고 DRESS 증후군 자체만으로도 응고 장애를 일으킬 수 있다는 점에서 DRESS 증후군이 타이제사이클린에 의한 혈액 응고 작용에 더 심한 영향을 미쳤을 것으로 판단된다. 하지만 DRESS 증후군과 타이제사이클린에 의한 응고 장애가 직접적인 연관성을 가지는지는 밝힐 수는 없었다.

결론으로 본 증례를 통해 응고 장애가 DRESS 증후군 악화 이외에 타이제사이클린에 의해 발생할 수 있음을 확인하였고, 두 질환이 병발한 드문 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588–97.
2. Kimmoun A, Dubois E, Perez P, Barbaud A, Levy B. Shock state: an unrecognized and underestimated presentation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Shock* 2013;40:387–91.
3. Pieringer H, Schmekal B, Biesenbach G, Pohanka E. Severe coagulation disorder with hypofibrinogenemia associated with the use of tigecycline.

- Ann Hematol 2010;89:1063-4.
4. Sabanis N, Paschou E, Gavrilaki E, Kalaitzoglou A, Vasileiou S. Hypofibrinogenemia induced by tigecycline: a potentially life-threatening coagulation disorder. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:743-6.
5. Rossitto G, Piano S, Rosi S, Simioni P, Angeli P. Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:681-4.
6. Zhang Q, Zhou S, Zhou J. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1650-5.
7. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
8. Richard MA, Fiszenson F, Jreissati M, Jean Pastor MJ, Grob JJ. Cutaneous adverse effects during selective serotonin reuptake inhibitors therapy: 2 cases. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:759-61.
9. Heymann WR. Addressing the role of human herpesviruses 6 and 7 in DRESS. *Skinmed* 2014;12:100-1.
10. Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, Kobayashi N, Morii T, Kasai T, et al. Increased ratio of FoxP3+ regulatory T cells/CD3+ T cells in skin lesions in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:284-91.
11. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693.e1-14.
12. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:6-11.
13. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-7.
14. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597-602.
15. Barberan J, Mensa J, Farinas C, Llinares P, Olaechea P, Palomar M, et al. Recommendations of antimicrobial treatment in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:60-82.
16. Bergallo C, Jasovich A, Teglia O, Oliva ME, Lentnek A, de Wouters L, et al. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in treatment of community-acquired pneumonia: results from a double-blind randomized phase 3 comparison study with levofloxacin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;63:52-61.
17. Morito H, Ogawa K, Kobayashi N, Fukumoto T, Asada H. Drug-induced hypersensitivity syndrome followed by persistent arthritis. *J Dermatol* 2012;39:178-9.