

= 증례보고 =

메타졸라마이드 복용 후 발생한 스티븐스-존슨 증후군

서영승 · 장기철 · 장무환

단국대학교 의과대학 안과학교실

목적: 최근 짧은 기간 동안 메타졸라마이드 복용 후 발생한 스티븐스-존슨 증후군 3예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례요약: 29세 남자 환자와 47세 여자 환자로 개인 안과에서 중심성 장액성맥락망막병증 진단하에 메타졸라마이드(메조민[®], 비씨월드 제약)를 1정 하루 2차례(100 mg/일) 처방받아 복용한 다음, 전신의 가려움을 동반한 홍반성 반점 및 구진 발생하였다. 66세 여자 환자는 우안의 일차성 개방각 녹내장으로 타 대학병원에서 안압 조절을 위해 메타졸라마이드 복용 후 전신의 다형성 홍반 발생하였다. 환자들의 약물 복용력 및 특징적인 전신 피부 병변 및 점막침윤 소견으로 스티븐스-존슨 증후군으로 진단하였다. 세 환자 모두 피부과 입원 후 전신 스테로이드 및 항히스타민 치료를 받았으며, 안과적으로는 2예에서 결막에 가성막이 관찰되었다. 2예에서는 초기 발생한 피부병변이 심해진 후 점차 호전을 보였고, 1예에서 독성표피용해로 진행하여 IV immunoglobulin 치료를 시행하였다. 3예 모두에서 HLA A24, B59, Cw1이 발견되었다.

결론: 최근 아세타졸라마이드의 생산 중단으로 인해, 경구 탄산탈수효소억제제로서 국내에서 유일하게 사용 가능한 메타졸라마이드에 의해 스티븐스-존슨 증후군이 발생한 경우로, 최근 한 달 이내에 특정 지역에서 발생한 증례들이다. 따라서 약제 사용시 보다 높은 주의가 필요하며, 사용 전 자세한 부작용 설명과 고위험군에 대한 선별검사 등이 필요하리라 사료된다.

(대한안과학회지 2009;50(12):1881-1886)

스티븐스-존슨 증후군은 피부와 점막을 침범하는 질환으로, 1922년 Stevens and Johnson¹이 구내염과 안염을 동반한 발진열을 보이는 전형적인 2예를 보고함으로써 그 후부터 스티븐스-존슨 증후군으로 알려졌으며, 다형성 홍반, 독성표피용해와 같은 질환군으로 간주되고 있다. 다형성 홍반 minor는 피부와 한군데 이하의 점막만을 침범하는 경우이고, 다형성 홍반 major는 스티븐스-존슨 증후군이라고도 하는데 피부 병변과 두 군데 이상의 점막 침범과 보다 흔한 전신 증상을 동반하는 경우이다. 독성표피용해는 가장 심한 형태로 30% 이상의 피부가 벗겨진 경우를 말하며 특히 심한 안후유증을 남긴다.²

탄산탈수효소억제제에 의한 스티븐스-존슨 증후군은 비교적 드문 경우로, 최근 국내 여건상 아세타졸라마이드의 생산 중단으로 인해 유일한 대체약품으로 메타졸라마이드가 사용되고 있다. 이에 따라 안과질환의 치료제로서 투여된 메타졸라마이드에 의한 스티븐스-존슨 증후군 3예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1

29세 남자 환자로 2009년 1월 20일 우안 시력 저하로 개인 안과 방문 후 우안의 다발성 누출점을 보이는 비전형 중심성 장액성맥락망막병증 진단하에 우안에 아바스틴 주입술 시행 후 메타졸라마이드(메조민정[®], 비씨월드제약)를 50 mg 하루 2차례 복용 시작하였다.

과거력상 만성 질환 및 약물 과민반응의 기왕력 및 가족력은 없었다. 환자는 메조민정 복용시작 10일 후부터 시작된 전신 가려움을 동반한 발적, 전신의 발진성 구진을 주소로 본원 피부과에 입원하였고, 스테로이드 정주 및 항히스타민제 치료를 받았다(Fig. 1). 치료 시작 후 10일간 증상 악화 및 피부의 수포성 병변의 증가 소견을 보였고, 그 후 점차 호전되어 약 3주간의 입원 치료를 받았다. 안과적으로는 경도의 결막 충혈 외는 특이소견 보이지 않았다.

증례 2

47세 여자 환자로 2009년 2월 14일 개인 안과에서 우안의 망막색소상피 박리를 동반한 중심성 장액성맥락망막병증으로 증례 1과 마찬가지로 우안 아바스틴 주입술 및 메타졸라마이드를 50 mg 하루 2차례 복용하였으며, 메타졸라마이드 복용 하루 뒤부터 전신의 발진성 구진, 양안 충혈, 입안의 수포성

■ 접수 일: 2009년 4월 23일 ■ 심사통과일: 2009년 9월 8일

■ 책임저자 장 기 철

충남 천안시 안서동 산 16-5

단국대학교병원 안과

Tel: 041-550-6377, Fax: 041-561-0137

E-mail: Happyeye21@medimail.co.kr

* 본 논문의 요지는 2009년 대한안과학회 제101회 춘계학술대회에서 포스터로 발표되었음.



Figure 1. <Case 1> Methazolamide-induced Stevens-Johnson syndrome in a 29-year-man. He had influenza-like symptoms at the prodromal phase. Then at 10 days after taking the methazolamide for CSCR, erythematous papular rash had appeared on the trunk, face and extremities.

발진 등 발생하였고, 스티븐스-존슨 증후군 진단하에 2009년 2월 17일부터 본원 피부과 입원 치료를 받았다. 만성질환의 과거력은 없으나 2년 전 설파계열 항생제 약물 과민반응의 기왕력이 있었다. 입원 후 스테로이드 및 항히스타민제 치료

에도 불구하고, 병변이 급격히 진행하여 전체 체표면의 50% 이상 수포가 발생하였으며, 혈액학적 변화 및 백혈구 감소증과 섬망증상까지 관찰되었다(Fig. 2). 환자는 독성피부용해로 진행하여 면역글로불린의 정맥주사 및 격리치료를 받았다. 안과적으로는 첫 의뢰시부터 양안의 심한 충혈 및 양안의 가성막이 관찰되었고, 특히 좌안의 각막염 및 초기 검구유착소견이 관찰되어 플루오로메톨론 점안액, 무방부제 인공눈물, 스테로이드 안연고를 처방하였으며, 검구유착방지링을 삽입하였다. 경과를 관찰하던 중 환자의 원에 의해 타 병원으로 의뢰되었다.

증례 3

66세 여자 환자로 2008년 12월경 우안의 통증으로 타 대학 병원 방문 후 우안 녹내장으로 아세트azol라마이드(다이아막스®, SK케미칼생명과학) 사용하던 중 기존약제의 품질로, 2009년 2월경부터 메타졸라마이드(메조민®, 비씨월드제약) 처방받아 하루 2차례 복용하였다. 투약 2~3주후부터 발생한 전신의 가려움증과 결막충혈, 발진성 구진과 표적병변 보여 2009년 3월 3일부터 스티븐스-존슨 증후군 진단하에 본원 피부과 입원 치료 시작하였다(Fig. 3). 본원 내원 당시 안과적으로 우안 안압 51 mmHg, 시력은 안전수지 30 cm, 심한 결막충혈과 각막미란과 가성막 관찰되었다. 15일간 입원 치료를 받았으며 호전된 상태로 퇴원하였다.

세 환자 모두에서 환자의 동의하에 HLA typing을 실시하였다(Table 1).



Figure 2. <Case 2> A 47-year-old female with CSCR. She had a history of drug sensitivity to sulfa antibiotics. Prodrome and skin symptoms started at only one day later after methazolamide used. The erythema became confluent (A), and the hemorrhagic bullae (arrow) developed on an erythematous base. Her lips (B) were covered with hemorrhagic crusts (*), and numerous vesicles and erosions (arrowhead) appeared on the oral mucosa. Her condition was aggravated to the toxic epidermal necrolysis (denuded area >50%).

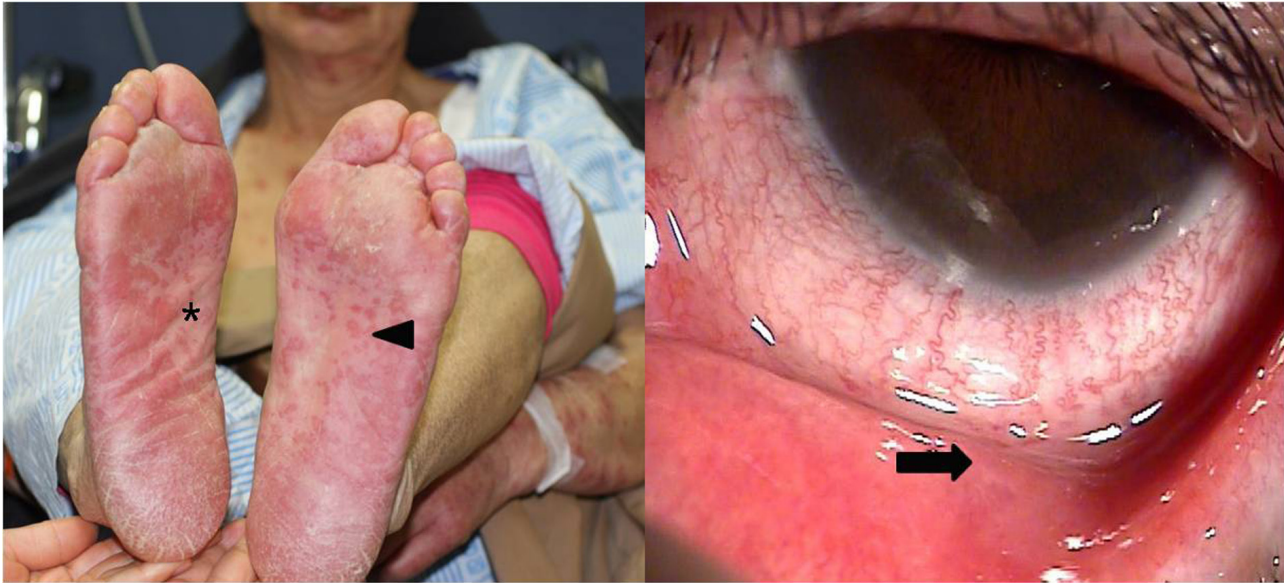


Figure 3. <Case 3> A 66-year-old female was treated with the methazolamide for acute glaucoma of the left eye. Erythematous eruptions of various size appeared on her entire body. Erythema (arrowhead), vesicle(*) and conjunctival pseudomembrane (arrow) developed.

고 찰

스티븐스-존슨 증후군은 심한 수포성 질환으로 대부분 약물 특이반응으로 발생하는 것으로 알려져 있다. 조직학적으로 각질세포의 세포사멸로 인해 상피와 진피층의 분리와 수포를 형성한다.^{3,4} 다형성 홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피 용해를 합친 유병율은 미국의 경우 백만명당 4.2명으로 알려져 있고,^{5,6} 스티븐스-존슨 증후군의 경우 백만명당 1.1명 발생하는 매우 드문 질환으로 알려져 있다.⁷ 스티븐스-존슨 증후군의 원인은 확실히 밝혀진 바는 없으나 세균, 바이러스, 약물 복용 등의 원인으로 발생하는 면역반응으로 생각된다.²

피부병변이 발생하기 전에 권태감, 발열, 두통, 상기도 감염 증상 등이 선행된다. 점막 피부병변 및 안증상은 원인 물질에 처음 노출 된지 약 1~3주 후, 재노출의 경우는 수시간 내에 발생한다. 일반적으로 발병 4~6주 후 호전되는 경과를 취한다.²

스티븐스-존슨 증후군은 개개의 홍반성 구진을 보이는 피부 병변이 3 cm 이하, 표적병변의 존재, 최소 2군데 이상의 점막을 침범, 발열, 피부조직검사상 다형성 홍반에 합당한 소견,

전신의 10% 이상 침범, 초기 48시간 이내 전신의 20% 이내 침범하였을 경우 진단할 수 있다.⁵

50~60%가 약물에 의해 이차적으로 발생하는 것으로 알려져 있고, sulfonamide가 가장 흔한 원인이며,^{4,8,9} 다른 약물로는 phenytoin, barbiturates, phenylbutazone, penicillin, salicylates 등이 있고,^{10,11} 안과용 점안액인 scopolamine, sulfonamide, tropicamide 등에서 발생한 보고가 있다.¹² 감염성 질환에 의해서도 발생할 수 있는데 herpes simplex, mycoplasma pneumonia, measles, mycobacterium, streptococci, EBV, yersinia, enterovirus, smallpox vaccination 등이 있다.^{9,13,14}

탄산탈수효소 억제제중 하나인 아세타졸라마이드는 non-bacteriostatic sulfonamide 유도체로 안과영역에서는 안압 하강과 망막하액배출 촉진을 목적으로 사용되어 왔다. 물론 식욕저하, 손발저림, 우울증, 대사성 산증, 신장결석 등의 부작용을 가지고 있으며, 이로 인해 강력한 안압하강 효과와 망막하액배출력에도 불구하고 사용을 중단해야 하는 경우가 있다. 하지만 본 증례와 같은 스티븐스-존슨 증후군 등의 심각한 부작용은 매우 드문 것으로 알려져 있어 비교적 안심하고 안과영역에서 사용되어 왔다. 아세타졸라마이드와 동등한 강도

Table 1. Results of HLA typing

	HLA* class A	HLA class B	HLA class C
Case 1	A24	B54, B59	Cw1
Case 2	A24, A26	B55, B59	Cw1
Case 3	A24, A26	B35, B59	Cw1, Cw3

HLA-A24, B59 and Cw1 were shown in all of 3 cases.

* HLA=human leukocyte antigen.

를 갖는 탄산탈수효소억제제인 메타졸라마이드의 경우, 상대적으로 좋은 지질용해도와 낮은 혈장단백결합을 보여 아세타졸라마이드보다 훨씬 더 체액과 조직에 잘 확산되는 것으로 알려져 있다. 메타졸라마이드는 아세타졸라마이드에 비해 10배 더 빠르게 방수에 접근하며, 보다 높은 비율로 방수에 존재하고, 반감기가 3배 더 길다.¹⁵ 따라서 저용량의 메타졸라마이드로 대사성 산증이나 신결석등의 부작용 없이 녹내장치료 가능성이 제기되었다. 하지만 상대적으로 비싼 약값과 의료보험 적용이 되지 않는 점, 아세타졸라마이드의 경우 드문 합병증인 스티븐스-존슨 증후군의 발생이 보고되어 최근까지 거의 사용되지 않았다.¹⁶⁻¹⁹ 하지만 최근 아세타졸라마이드의 생산 중단으로 더 이상 국내에서 사용이 불가하여 메타졸라마이드의 사용 빈도가 증가하는 추세이다.

안과영역에서 메타졸라마이드 복용 후 발생한 스티븐스-존슨 증후군은 국내에서 Moon et al¹⁶에 의해 6예와 일본인과 미국계 일본인에서 보고된 바 있다.^{17,19} 기존의 보고된 예는 모두 녹내장 치료를 위해서 사용된 경우이며, 본 연구에서는 2예에서 중심성장액성맥락망막병증에서 사용된 경우이다. 기존의 연구에 의하면 스티븐스-존슨 증후군이 조직접합성과 밀접한 연관이 있으며, 인종간 차이를 보이고 있다.¹⁶⁻¹⁹ 특히 한국인의 HLA B59가 연관성이 큰 것으로 알려져 있고, HLA B59는 일본인, 한국인, 중국인, 몽고인에서 많이 발견되는 유전자로 알려져 있다.¹⁷⁻²⁰ 독성용해증후군의 경우 HLA A29, B12가 연관성이 큰 것으로 알려져 있다.²¹ 본 연구의 세 증례 모두에서 공통적으로 발견된 조직적합이식항원은 HLA-A24, B59, Cw1이었다(Table 1). 이는 Moon et al¹⁶이 보고한 국내 6예에 대한 HLA typing 결과(6예 모두에서 HLA-A2 양성, 5예에서 HLA-B59와 HLA-Cw1 양성)와 비교시, 한국인에서 비교적 흔한 HLA-A2를 제외하고, 상대적으로 드문 HLA-B59와 HLA-Cw1의 경우, 두 연구 모두에서 매우 높은 빈도로 발현됨을 알 수 있다. 한국인에서 HLA-A24가 발견될 확률은 39.3%, HLA B59는 3.4%이며, 본 증례처럼 HLA-B59와 HLA-A24가 동시에 발견되는 확률은 1.3%에 불과한 것으로 알려져 있다.²² 서독의 통계에서 스티븐스-존슨 증후군의 유병률은 백만명당 1.1명으로 매우 드문 질환으로 독일인의 경우 HLA-B59가 0.3%로 매우 드물기 때문이라고 하였다.²³ 메타졸라마이드 복용 후 발생한 스티븐스-존슨 증후군의 증례가 일본인과 한국인에서 많이 발생한 점은 결국 HLA-B59가 밀접한 관계가 있다고 추정할 수 있다. 따라서 HLA typing이 유전자검사에서 동의서가 필요하고 비싼 검사비의 제한점이 있지만, 메타졸라마이드 같은 고위험 약물을 지속해서 사용해야 되는 환자에서는 약제 투여 시작 전 HLA typing을 통해 발생 위험에 대해 예측하는 것이 도움이 되리라 사료된다.

증례 1의 경우는 메타졸라마이드 복용 후 10일, 증례 3의 경우는 2주 뒤부터 증상이 발생하여 일반적으로 스티븐스-존슨 증후군이 약물 노출 후 1~3주 발생하는 점과 일치하였다.² 증례 2의 경우 약물 복용 후 하루만에 증상이 발생하였고 점점 악화되어 독성표피용해(toxic epidermal necrolysis)로 진행하였다. 과거력상 sulfa계 항생제에 이상반응이 있었기 때문에 이전 감작으로 인하여 빠르게 증상이 발생하였고, 보다 심한 임상경과를 취한 것으로 생각되어,²⁴ 안과영역에서 메타졸라마이드 사용시 HLA typing 뿐만 아니라 보다 주의 깊은 병력청취가 필요할 것으로 여겨진다.

본 증례들은 최근 한 달이라는 짧은 기간 동안 본원에서 경험한 증례들로 좁은 지역에서 갑작스럽게 outbreak 양상으로 발생하였다. Moon et al^{16,19} 국내에서 2000년 한국안과학회지에 2년 동안 녹내장 치료 중 발생한 6예를 모아 보고한 이후 보고된 바 없으며, 본 연구의 증례 1, 2는 중심성장액성맥락망막병증 치료를 위해 사용한 메타졸라마이드에 의해 발생하여 기존의 보고와는 차이가 있다.

또한 아세타졸라마이드(다이아마스[®], SK케미칼생명과학)를 사용할 수 있었던 이전과 달리, 현재 국내에서 사용 가능한 탄산탈수효소억제제로서 메타졸라마이드(메조민[®], 비씨월드 제약)가 유일하다. 이러한 상황에서 녹내장과 망막질환에서 탄산탈수효소억제제의 사용이 불가피한 경우, 부작용 가능성에 대한 충분한 설명과 약물 부작용의 기왕력에 대한 자세한 문진이 필요할 것으로 생각한다. 또한 추가적으로 HLA typing을 시행하여 위험군의 경우 약제사용에 대한 보다 심각한 고려가 필요하리라 사료된다.

참고문헌

- 1) Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. *Am J Dis Child* 1922;24:526-33.
- 2) Brilakis HS, Palmon FE, Webster GF, Hollan EJ. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*, 2nd ed. Philadelphia: ELSEVIER MOSBY, 2005; v. 1. chap. 58.
- 3) Abe R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. *J Dermatol Sci* 2008;52:151-9.
- 4) Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev* 2008;7:598-605.
- 5) Chan HL, Stern RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1990;126:43-7.
- 6) Chan LS, Soong HK, Foster CS, et al. Ocular cicatricial pemphigoid occurring as a sequela of Stevens-Johnson syndrome. *JAMA* 1991; 266:1543-6.
- 7) Schöpf E, Stühmer A, Rzyany B, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991;127:839-42.

- 8) Bianchine JR, Macaraeg PV Jr, Lasagna L, et al. Drugs as etiologic factors in the Stevens-Johnson syndrome. *Am J Med* 1968;44:390-405.
- 9) Tonnesen MG, Soter NA. Erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:357-64.
- 10) Raviglione MC, Pablos MA, Battan R. Clinical features and management of severe dermatological reactions to drugs. *Drug Saf* 1990;5:39-64.
- 11) Dunagin WG, Millikan LE. Drug eruption. *Med Clin North Am* 1980;64:983-1003.
- 12) Genvert GI, Cohen EJ, Donnenfeld ED, Blecher MH. Erythema multiforme after use of topical sulfacetamide. *Am J Ophthalmol* 1985;99:465-8.
- 13) Ostler HB, Conant MA, Groundwater J. Lyell's disease, the Stevens-Johnson syndromes, and exfoliative dermatitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngo* 1970;74:1254-65.
- 14) Shelley WB. Herpes simplex virus as a cause of erythema multiforme. *JAMA* 1967;201:153-6.
- 15) Maren TH, Haywood JR, Chapman SK, Zimmerman TJ. The pharmacology of methazolamide in relation to the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:730-42.
- 16) Moon JI, Seo JH, Park CK. Association of HLA type with Stevens-Johnson syndrome induced by methazolamide treatment. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:2241-6.
- 17) Flach AJ, Smith RE, Fraunfelder FT. Stevens-Johnson syndrome associated with methazolamide treatment reported in two Japanese-American women. *Ophthalmology* 1995;102:1677-80.
- 18) Shirato S, Kagaya F, Suzuki Y, Joukou S. Stevens-Johnson syndrome induced by methazolamide treatment. *Arch Ophthalmol* 1997;115:550-3.
- 19) Park YJ, Moon JI, Park CK. Three cases of Stevens-Johnson syndrome associated with methazolamide treatment. *J Korean ophthalmol Soc* 1999;40:613-8.
- 20) Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, et al. HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese. *Mol Vis* 2008;14:550-5.
- 21) Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, et al. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;123:1171-3.
- 22) Whang DH, Yang YS, Hong HK. Allele and haplotype frequencies of human leukocyte antigen-A, -B, and -DR loci in Koreans: DNA typing of 1,500 cord blood units. *Korean J Lab Med* 2008;28:465-74.
- 23) Middleton D, Menchaca L, Rood H, Komerofsky R. New allele frequency database. *Tissue Antigens* 2003;61:403-7.
- 24) Kourlas H, Morey S. Sulfonamide allergy and possible cross-reactivity. *Journal of Pharmacy Practice* 20:399-402.

=ABSTRACT=

Methazolamide-induced Stevens-Johnson Syndrome

Young Seung Seo, MD, Ki Cheol Chang, MD, Moo Hwan Chang, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: To report three consecutive cases of methazolamide-induced Stevens-Johnson syndrome.

Case summary: We describe three patients who were all prescribed methazolamide for treatment of ophthalmologic conditions. A 29-year-old man and a 47-year-old woman were prescribed methazolamide (100 mg/day) for the treatment of central serous chorioretinopathy (CSCR). A 66-year-old woman was prescribed methazolamide (100 mg/day) for acute glaucoma of the left eye for approximately two weeks. After taking the methazolamide, three patients were showed the pururitic maculopapular rashes on the whole body and the vesicular eruptions of the oral mucosa and conjunctiva. On the basis of medication histories, characteristic skin lesions and mucosal involvement, we diagnosed all three patients with methazolamide-induced Stevens-Johnson syndrome. All three patients were hospitalized and treated with intravenous steroids and antihistamines. Two of the three cases showed conjunctival pseudomembranes. In two cases, the skin lesions worsened during the first week of treatment, and then resolved without complications over the next two to three weeks. The condition of the 47-year-old female patient deteriorated rapidly to toxic epidermal necrolysis due to sensitivity to sulfa antibiotics. HLA-A24, B59 and Cw1 were detected in all three cases.

Conclusions: In 2008, domestic production of acetazolamide was halted in Korea. Because of this, methazolamide is expected to be prescribed by ophthalmologists more commonly than in previous years. Complete medical histories should be taken before prescribing methazolamide to patients. HLA typing should be conducted whenever possible to screen patients before prescription of methazolamide.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(12):1881-1886

Key Words: HLA B59, Methazolamide, Stevens-Johnson syndrome

Address reprint requests to **Ki Cheol Chang, MD**

Department of Ophthalmology, Dankook University College of Medicine

#San 16-5 Anseo-dong, Cheonan 330-715, Korea

Tel: 82-41-550-6377, Fax: 82-41-561-0137, E-mail: Happyeye21@medimail.co.kr