

데플라자코트에 의한 독성표피괴사용해증

윤다일, 김민혜, 고석웅, 김정원, 윤상은, 전현경, 조영주

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

Toxic epidermal necrolysis induced by deflazacort

Dail Youn, Min-Hye Kim, Seok Woong Koh, Jung Won Kim, Sang Eun Yoon, Hyeon Kyeong Jeon, Young-Joo Cho

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe cutaneous adverse reactions to drugs, which carry significant morbidities and mortalities. Although SJS and TEN can be treated by corticosteroids or intravenous immunoglobulin, they may be induced by steroids. We experienced a 36-year-old man who developed whole body erythematous maculopapular rashes and multiple bullae after ingestion of deflazacort. After avoidance of deflazacort and use of dexamethasone, skin lesions resorbed. We reported a case of TEN diagnosed by characteristic clinical findings with a brief review of the literature. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:221-224)

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, Nephrotic syndrome, Drug hypersensitivity syndrome

서 론

스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS)과 독성 표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN)는 중증피부유해 반응(severe cutaneous adverse reaction)에 속하는 약물에 의한 과민반응으로, 매우 높은 이환율과 사망률을 보이는 질병이다.¹ SJS와 TEN은 피부 침범 정도에 따라 구분하는데, 체표면적을 기준으로 피부박리가 10% 미만이면 SJS, 30% 이상이면 TEN, 10%~30%인 경우는 두 질환의 중첩으로 정하여 분류한다.²

SJS와 TEN을 일으키는 고위험군 약물로는 allopurinol, carbamazepine, co-trimoxazole, lamotrigine, nevirapine, oxycam 계열의 nonsteroidal anti-inflammatory drugs, phenobarbital, phenytoin 등이 있으며,^{3,4} SJS와 TEN의 치료 방법으로는 크게 대증적 치료, 병변에 대한 국소적 치료, 코티코스테로이드(corticosteroid) 또는 정맥 면역글로불린(intravenous immunoglobulin)을 사용하는 전신 면역억제 치료가 있다.^{3,5}

하지만, SJS와 TEN의 치료제로도 이용되는 스테로이드에 의해 SJS와 TEN이 발생하는 경우도 보고된 바 있다.⁴ 코티코스테로이드

의 한 종류인 프레드니솔론의 옥사졸린 유도체(oxazoline derivative)인 deflazacort가 SJS 또는 TEN을 유발하는 증례 보고로는 1996년 Navarro 등,⁶ 2006년 Kim 등,⁷ 2014년 Lee 등⁸에 의해 보고된 바 있으나 매우 드물다. 저자들은 deflazacort로 치료받던 36세 신증후군 남자 환자에서 발생한 TEN 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 김OO, 36세 남자

주소: 전신의 반구진 발진, 수포, 가려움증

현병력: 환자는 내원 5일 전부터 얼굴의 홍조, 전신 반구진 발진 및 가려움증이 발생하여 내원 2일 전 본원 피부과 내원, methylprednisolone 32 mg/day, 항히스타민제 복용 및 methylprednisolone aceponate 성분의 국소 스테로이드 로션을 사용하였으나 증상이 호전되지 않았으며 내원 1일 전부터 압통, 수포 발생 및 발열이 동반되어 본원 알레르기 내과를 내원하였다.

과거력: 7개월 전 IgA nephropathy가 진단되어 내원 10주 전부

Correspondence to: Young-Joo Cho  <http://orcid.org/0000-0002-9414-5934>

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea

Tel: +82-2-2650-5011, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: yjcho@ewha.ac.kr

Received: December 17, 2015 Revised: February 2 2016 Accepted: February 16, 2016

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

<http://www.aard.or.kr>



Fig. 1. Patient's whole body showed erythematous maculopapular rash and multiple bullae at admission.

터 4주간 프레드니솔론 60 mg/day를 복용하였으나 이후 체중 증가, 달덩이얼굴, 전신부종, 양쪽무릎 관절통의 부작용이 발생하여 deflazacort로 약제를 변경, 내원 6주 전부터 4주간 deflazacort 72 mg/day를 복용하기 시작하였으며 2주 전부터 3일에 6 mg씩 용량을 점진적으로 감소시키며 복용 중이었다. 그 외 7개월 전부터 angiotensin II antagonist 계열의 losartan, candesartan 및 calcium channel blocker 계열의 amlodipine 약물을 복용 중이었다.

가족력: 알레르기 질환의 가족력은 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 급성 병색이었고, 활력징후는 혈압 151/77 mmHg, 분당 맥박 수 101회, 분당 호흡 수 20회, 체온 38.2°C였고, 의식은 명료하였다. 흉부청진에서 폐음과 심음은 정상 소견이었고, 경부, 액와부 및 서혜부에서 림프절은 촉진되지 않았다. 복부 진찰에서도 장음은 정상이었고 압통이나 반발 압통 등 특이 소견은 관찰되지 않았다. 피부는 전신에 홍반성 반구진 발진과 수포가 관찰되었다(Fig. 1). 피부박리의 범위는 머리, 얼굴, 목 약 5%, 몸통 약 36%, 팔 약 18%, 다리 약 36%, 생식기 약 1%로 전체의 약 96%의 피부 침범을 보였으며, 구강 및 입술 점막 침범 소견을 보였다. 눈, 항문 등의 다른 점막 침범 소견은 관찰되지 않았다. 환자의 정상 피부 부위에 압력을 가하면 쉽게 박리되거나 수포가 형성되는 니콜스키 징후가 확인되었다.

검사 소견: 말초혈액검사상 백혈구 9,200/mm³ (호중구 87%, 림프구 7%, 단핵구 4%, 호산구 0.2%, 호염구 0.2%), 혈색소 14.9 g/dL, 혈소판 277,000/mm³이었다. 혈청생화학검사에서 혈액요소질소 20 IU/L, 크레아티닌 1.83 mg/dL, 아스파르테이트아미노전달효소/알라닌아미노기전달효소 20/23 IU/L, 나트륨 139 mEq/L, 칼륨 4.1 mEq/L, C-반응 단백질 0.9 mg/dL이었다. 단백면역화학검사에서 IgG 506 mg/dL, IgA 128 mg/dL, IgM 114 mg/dL, C3 120 mg/dL, C4 46.9 mg/dL, CH50 66.6 mg/dL이었다. 혈청 총 IgE 29.8 IU/mL,

multiple radioallergosorbent test는 모든 항목에서 음성 소견을 보였으며 혈액 및 소변배양검사, 기생충검사, 바이러스 검사에서도 모두 음성으로 세균 및 바이러스 감염의 증거는 없었다.

방사선학적 소견: 단순 흉부 방사선촬영 및 단순 복부 방사선촬영에서 특이 소견 없었다.

피부 조직검사: 진피표피경계를 따라 선상 박리를 보이는 표피 괴사 소견을 보였다.

WHO-UMC 인과성 평가: 약물 이상 반응의 인과성 평가에 이용되는 World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) 인과성 평가 기준에 의하면, 약물 투여 후 합당한 시간 관계를 보이며, 다른 질병이나 약물로 설명되지 않고, 약물 중단 후 호전된 양상을 보였으며, 재투여는 하지 않았으므로, 'Probable' 단계에 해당한다.⁹

치료 및 경과: 환자는 TEN의 특징적 소견과 피부 조직검사 소견 및 의심약물 노출 6주 후 증상 발생한 병력에 비추어 deflazacort에 의한 TEN으로 진단하였다. 입원 이후 3일 동안 정맥 면역글로불린 G 70 g/day (1 g/kg/day)를 사용하였고 입원 2일째 텍사메타손 10 mg/day 정주, 입원 3일째부터 24일째까지 텍사메타손을 점차 감량하면서 총 22일간 정주 사용, 이후 경구 텍사메타손으로 총 26일간 사용하였다. 입원 50일째, 환자는 전신 수포 소실 및 발진이 호전되어 퇴원하였다.

환자 개인 사정상 첩포검사 등의 추가 검사는 시행하지 못하였지만, TEN 발생 6주 전 새로 추가된 약이 deflazacort밖에 없는 점과 deflazacort를 끊고 호전되었으며, 현재는 텍사메타손을 사용하면서는 더 이상 증상이 없는 점을 보아 deflazacort가 원인일 가능성이 매우 높다고 판단하여 deflazacort에 의한 TEN으로 진단하고 이를 증례 보고하는 바이다.

고 찰

SJS와 TEN은 피부에 나타나는 지연성 약물과민반응으로, 조직학적으로 각질 세포의 세포사멸로 인해 특징적인 표피 분리(epidermal detachment)와 수포를 형성한다.¹⁰ SJS나 TEN은 원인 물질에 노출된 지 약 1-4주 후 피부병변이 발생하며 피부병변이 발생하기 전 발열, 권태감, 두통, 상기도 감염 증상 등의 비특이 증상이 선행된다. 이후 피부에 홍반성 병변이 일어나고, 괴사와 함께 표적모양의 수포성 병변으로 진행된다.²

SJS와 TEN은 약물에 의해 대부분 유발되나 그 외 상기도 감염과 같은 여러가지 감염에 의해서도 유발되는 것으로 알려져 있다. 그러나 신증후군이 SJS나 TEN의 위험 요인이 될 수 있는지에 대해서는 보고된 바가 없다.^{1,2,11}

SJS나 TEN은 진단에 특이적인 검사법은 없으며 주로 임상 양상을 바탕으로 진단한다.² 본 증례는 발열과 전신 체표면의 30% 이상

에 홍반성 반구진 발진과 수포, 니콜스키 징후 등 SJS와 TEN의 특이 증상이 있었다. 또한 C-반응단백질 수치가 낮고 혈액 및 소변배양검사, 기생충검사, 바이러스검사에서 모두 음성으로 감염 등의 가능성 있는 원인이 관찰되지 않았고, deflazacort 복용 시작 후 6주 만에 증상 발생 및 복용 중지 후 증상이 호전되었으며, 홍반 발적을 동반한 반구진양 발진에서 점차 수포를 동반한 병변으로 바뀌고 표피 박리가 일어났고, 입술 및 구강 점막 침범이 동반되어 있으며, 피부병변이 전신의 30% 이상이었어서, deflazacort에 의한 TEN을 진단할 수 있었다.

SJS와 TEN의 발병기전에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않으나, 각질형성세포인 Fas (CD95)와 Fas ligand (FasL)의 상호작용으로 인한 각질형성 세포의 세포자멸사에 의해 발생하는 것으로 생각하고 있으며, SJS 또는 TEN 환자에서는 실제로 FasL이 높은 농도로 확인된다.^{5,11} SJS와 TEN의 치료는 크게 세 가지 측면에서 이루어진다. 의심 약물을 즉시 중단하고 피부 손상에 따른 수분 및 전해질 공급을 하는 대증 치료, 피부병변에 대해 chlorhexidine, octenisept, polyhexanide 용액과 파라핀 거즈, 비부착성 거즈 등을 사용하여 적절한 드레싱을 하는 국소적 치료, 코티코스테로이드와 정맥 면역글로불린을 사용하는 전신 면역억제 치료가 있다.³ 정맥 면역글로불린은 Fas-FasL 상호작용에 의한 각질형성 세포의 자멸사를 억제하는 기전으로 치료에 이용되고 있으며,¹² 코티코스테로이드는 전반적인 면역을 억제시키며 과사반응의 확산을 막고, 발열과 통증을 조절하는 기전으로 치료에 이용된다.³

본 증례에서 TEN의 원인 약물인 deflazacort는 프레드니솔론의 옥사졸린 유도체로서, 신증후군 환자에서 스테로이드, 특히 프레드니솔론에 의한 뼈 무기질 함량 감소, 쿠싱양 증상, 혈압 상승, 포도당 내성 손상 등의 부작용을 줄이기 위해 프레드니솔론의 대체 약으로 사용되기도 한다.¹³ 본 증례에서도 증상 발생 10주 전, 1달간 프레드니솔론을 복용하였으나 쿠싱양 증상이 발생하여 6주 전부터 deflazacort로 약제를 변경하여 복용하였다.

Deflazacort라는 스테로이드가 원인 약제로 의심되는 상태에서 정맥 면역글로불린 치료에도 불구하고 피부 상태는 바로 호전되지 않아 추가적인 치료제가 필요하다고 판단되었고, 이에 저자들은 코티코스테로이드 치료에 있어서 알레르기 교차반응을 고려하였다. 스테로이드는 알레르기 교차반응 패턴에 따라 네 가지로 분류할 수 있으며, 프레드니솔론은 분류 A에 해당한다.¹⁴ 본 증례는 프레드니솔론의 유도체인 deflazacort를 복용하였기에, 알레르기 교차반응을 피하기 위하여 스테로이드 분류 C에 해당하는 텍사메타손으로 치료하였다. 문헌상에서 분류 체계가 다른 스테로이드제 사이에는 교차반응이 거의 없다는 점을 근거로 하여 deflazacort와 분류가 다른 텍사메타손을 치료제로 사용하는 데에는 거의 위험이 없다고 판단하였다. 텍사메타손으로 SJS 또는 TEN을 치료한 증례는 Buttoni 등,¹⁵ van der Meer 등,¹⁶ Barman 등¹⁷에 의해 보고된 바 있

며, 2007년 12명의 SJS 또는 TEN 환자를 대상으로 한 연구에서는 텍사메타손의 사용이 SJS 또는 TEN의 사망률을 줄인다는 연구 결과도 발표하였다.¹⁸ 다른 스테로이드에 의한 약물과민반응 증례를 살펴보면, 분류 A에 해당하는 하이드로코티손에 의해 피부과민반응이 나타난 증례¹⁹와 분류 D2에 해당하는 다나졸에 의해 SJS가 유발된 증례²⁰가 보고된 바 있다.

저자들은 deflazacort를 복용하던 신증후군 환자에서 deflazacort에 의한 TEN 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419-36.
- Yang MS, Jung JW, Kang HR. Severe cutaneous adverse reaction. *Korean J Med* 2014;87:665-74.
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:187.e1-16.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
- Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:272-80.
- Navarro Llanos A, Elizalde Eguinoa J, Boto de los Bueys B, Pujol de la Llave E. Toxic epidermal necrolysis in a patient treated with high doses of deflazacort. *Med Clin (Barc)* 1996;106:599.
- Kim DW, Jung DE, Koo JW. Steroid and enalapril therapy: possible cause of toxic epidermal necrolysis. *Korean J Pediatr* 2006;49:332-6.
- Lee EC, Kim GA, Koo JW. Toxic epidermal necrolysis associated with deflazacort therapy with nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract* 2014;33:222-5.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
- Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev* 2008;7:598-605.
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:173.e1-13.
- Faye O, Roujeau JC. Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IV Ig): clinical experience to date. *Drugs* 2005;65:2085-90.
- Jat KR, Khairwa A. Deflazacort in comparison to other steroids for nephrotic syndrome. *Indian J Nephrol* 2012;22:239-45.
- Browne F, Wilkinson SM. Effective prescribing in steroid allergy: controversies and cross-reactions. *Clin Dermatol* 2011;29:287-94.
- Buttoni U, Pulsoni A, Innocenzi D, Pranteda G, Latini A, Bonaccorsi P, et al. Toxic epidermal necrolysis (TEN) in a patient with non-Hodgkin lymphoma: successful treatment with dexamethasone at high dosage. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:140-2.
- van der Meer JB, Schutelaar ML, Toth GG, Kardaun SH, Beerthuisen G, de Jong MC, et al. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epi-

- dermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:654-6.
17. Barman KD, Verma KK, Agrawal S, Agarwalla A, Rijal A. Stevens-Johnson syndrome with idiopathic thrombocytopenic purpura treated with dexamethasone pulse therapy. *J Dermatol* 2003;30:54-8.
 18. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
 19. Lauerma AI, Reitamo S, Maibach HI. Systemic hydrocortisone/cortisol induces allergic skin reactions in presensitized subjects. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(2 Pt 1):182-5.
 20. Koh WL, Tay YK, Koh MJ. Danazol-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Dermatol Online J* 2015 Jan 15;21(1). pii: 13030/qt24v513b9.