

림프구활성화시험으로 확인된 methazolamide에 의한 독성표피괴사용해 1예

한규형,¹ 홍구현,¹ 김도형,¹ 김윤섭,¹ 박재석,¹ 김승현,² 지영구¹¹단국대학교병원 내과학교실, ²아주대학교병원 알레르기학교실

Methazolamide-induced toxic epidermal necrolysis confirmed by lymphocyte activation test

Kyu-Hyung Han,¹ Ku-Hyun Hong,¹ Doh Hyung Kim,¹ Youn Seup Kim,¹ Jae-Suk Park,¹ Seung-Heon Kim,² Young-Koo Jee¹¹Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan; ²Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Among various dermatological entities, toxic epidermal necrolysis (TEN) is a rare but potentially fatal delayed hypersensitivity reaction to numerous medications. A 38-year-old male presented with systemic hypersensitivity reaction, such as high fever, pain in the eyes, and diffuse pruritic erythematous maculopapular eruptions with multiple targetoid plaques that became vesicular and bullous. Oral mucosa and conjunctivae were involved. The first sign appeared about 1 week after taking methazolamide (50 mg twice a day) for the management of glaucomatous eyes. Although methazolamide was discontinued, blistering and skin denudation progressed to affect up to 80% of the body surface area and a positive Nikolsky sign was noted. High fever also persisted. Skin lesions started to improve after 2 weeks of management and fever subsided. Cutaneous lesions improved with minimal permanent sequelae 2 months later. *HLA-B*5901* was found by high-resolution genotyping. The lymphocyte activation test performed 6 months after remission showed a positive response to methazolamide challenge. This is the first case of methazolamide-induced TEN in which methazolamide was confirmed as a culprit drug by the lymphocyte activation test. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:301-304)

Keywords: Methazolamide, Toxic epidermal necrolysis, Lymphocyte activation

서론

메타졸라마이드는 녹내장 및 안과적인 질환에서 안압을 낮추고 망막하액 배출을 촉진하는 목적으로 사용하는 탄산탈수효소 억제제이며 sulfonamide 유도체이다. 복용 시 위장관으로 흡수되며 흡수된 약물의 55%까지 단백결합을 하여 조직으로 잘 분포되고 반감기가 14시간 정도로 기존에 사용되던 아세트azol라마이드에 비해 3배 정도 더 긴 것으로 알려져 있다.¹

메타졸라마이드 복용 후 발생한 스티븐스-존슨증후군/독성 표피 괴사용해는 1995년에 처음으로 보고된 이후로 현재까지 국내에서 다수의 증례가 보고되었다. 대부분이 한국인과 일본인에서

발생하였으며 조직적합이식항원 형별검사(human leukocyte antigen [HLA] typing)를 시행한 환자군을 조사한 결과 거의 대부분이 HLA-B*59 양성이었다.² HLA-B*59 유전자는 약물 투여 전 스티븐스-존슨증후군/독성 표피 괴사용해의 발생 위험도를 예측하는데 있어 유용한 선별 도구로 이용될 수 있을 것으로 생각되지만 아직 임상에서 적용되고 있지는 않다. 림프구활성화시험(lymphocyte activation test, LAT)은 생체 외 검사를 통해 약물로 인한 과민반응 질환에서 원인 약제를 추정해 볼 수 있는 유용한 검사이다.³ 그렇지만 메타졸라마이드에 의한 과민반응에서 이를 이용하여 원인 약물을 확인한 경우는 없었다.

저자들은 녹내장 치료 후 발생한 독성 표피 괴사용해 환자에서

조직적합이식항원 형별검사와 림프구활성화시험을 통해 원인 약물이 메타졸라마이드임을 확인한 첫 증례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 38세, 남자

주소: 가려움을 동반한 전신의 발진성 구진

현병력: 환자는 2주 전에 눈이 흐릿한 증상을 주소로 안과에서 녹내장으로 진단받고 메타졸라마이드(메조민정 50 mg, BC-WORLD Pharm, Seoul, Korea)을 하루 2차례씩 1주일간 복용하였다. 3일 전부터 전신에 걸친 홍반성 병변이 발생하여 입원하였다.

과거력: 만성 질환 및 알레르기 질환의 병력은 없었다.

가족력과 사회력: 특이 사항은 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 혈압 162/76 mmHg, 맥박 수 분당 105회, 호흡 수 분당 20회, 체온 36.5°C였다. 외관상 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 결막 충혈, 구강점막의 미란성 병변, 배와 등쪽으로 여러 개의 작은 발진성 구진이 관찰되었다. 청진상 호흡음은 정상이었으며, 심잡음도 들리지 않았다. 안과 진찰에서 양안 결막 충혈 및 부종이 관찰되었다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 11,800/ μ L (중성구 89.2%), 혈색소 15.9 g/dL, 혈소판 수치 156,000/ μ L이었다. 혈청화학검사에서 아스파르트산아미노기전달효소 47 IU/L, 알라닌아미노기전달효소 49 IU/L, 총 빌리루빈 0.55 mg/dL이고 혈액요소질소 20.0 mg/dL, 크레아티닌 0.91 mg/dL, C-반응단백질

2.64 mg/dL이었다. 소변검사는 정상이었으며, 심전도와 단순 흉부 X선 모두 이상 소견이 관찰되지 않았다. 조직적합이식항원 형별검사에서 HLA-A*1101, HLA-A*2402, HLA-B*4002, HLA-B*5901, HLA-Cw*0102, HLA-Cw*0304이 확인되었다.

치료 및 경과: 메타졸라마이드에 의해 발생한 스티븐스-존슨증 후군을 의심하여 약물 사용을 중단하고 0.6 g/kg/day 용량으로 human Ig-G (intravenous Ig)를 3일간 투여하였다. Methylprednisolone 62.5 mg를 정맥 투여하였고, 40.5°C 고열이 있어 혈액, 소변, 그리고 객담에서 배양검사를 시행한 후 경험적 항생제로 moxifloxacin을 사용하였다. 병변의 진행 양상을 지켜보면서 전신 스테로이드제를 4일 간격으로 2주에 걸쳐 감량하였다. 입원 중 식욕저하 및 식사량이 감소하여 매일 2리터의 5% 포도당 수액과 총정맥영양을 시행하였다. 치료 도중 니콜스키 징후와 함께 체표면적의 30% 이상에서 미란성 병변이 발생하여 독성표피 괴사음해로 진단하였다(Fig. 1). 피부과와 협진을 진행하여 매일 바셀린 거즈를 이용한 전신 밀폐드레싱 치료를 하였다. 피부병변은 치료 2주 후에 호전되기 시작하였고 간헐적인 발열도 사라져 3주간 입원 치료 후 퇴원하였다. 피부의 병변은 2달 뒤에 최소한의 후유증만 남기고 거의 호전되었다.

치료 완료된 시점으로 약 6개월 후에 림프구활성화시험을 시행하였다. 방법을 간략히 설명하면 환자의 말초 단핵구(peripheral blood mononuclear cells)를 밀도 차등 원심분리(density gradient centrifugation)를 이용하여 분리하였고, 이를 Rosewell Park Memorial Institute-1640배지에서 5일간 배양하였다. 이후 [3 H] thymidine을 첨가하고 10-14시간 그대로 유지한 후 6일째 [3 H] thy-



Fig. 1. Skin lesion. Diffuse pruritic erythematous maculopapular eruption with multiple targetoid plaques which became vesicular and bullous and involved oral mucosa and conjunctivae. Skin denudation progressed to affecting up to 80% of the body surface area and a positive Nikolsky sign was noted.

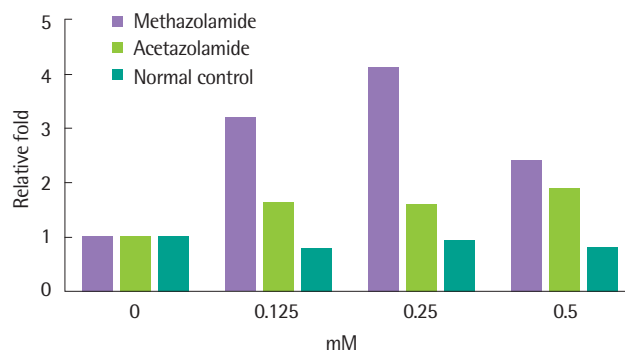


Fig. 2. Lymphocyte activation test. Proliferative responses were calculated as stimulation index (SI; counts per minute [cpm] in drug-treated cells/cpm in mock-treated cells) or expressed as unprocessed cpm values. Phytohemagglutinin (5 µg/mL) and medium alone served as positive and negative controls, respectively.

midine uptake를 이용하여 림프구 증식을 측정하였다. 약물 농도의 증가에 따른 각각의 자극지수(stimulation index)를 구한 뒤 이를 대조군과 비교하였다(Fig. 2). 약제에 노출되지 않은 대조군 배양을 기준으로 2배 이상 증가하였을 때 약물 과민성이 있다고 해석하였다.³ LAT에서 아세트아졸라미드는 약물 농도의 증가에 따른 자극지수가 모두 2 이하로 증가하여 의미가 없었으나 메타졸라미드에서는 자극지수가 대조군에 비해 최대 4 이상으로 의미 있게 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 위의 LAT를 바탕으로 메타졸라미드가 원인 약물임을 확인할 수 있었다. 철폐검사는 시행하지 않았다.

고 찰

스티븐스-존슨증후군은 주로 약물이나 기타 감염 등에 의해 발생하는 심한 급성 피부점막 질환으로 광범위한 표피의 괴사와 박리가 특징이다. 증상이 더욱 심할 경우에는 독성 표피 괴사용해로 분류되기도 하는데 증상의 정도에 따라 사망률이 20%–30%에 이르며 침범된 점막 부위의 반흔, 특히 피부와 눈에 심각한 후유증을 남긴다.⁴ 두 질환은 근본적으로 같은 질환이며 정량적으로 구분하여 체표면적의 10% 이하를 침범한 경우는 스티븐스-존슨증후군, 30% 이상을 침범한 경우를 독성표피괴사용해 그리고 10%–30%를 침범한 경우는 두 질환의 중첩으로 분류한다.⁵ 50%–60%가 약물에 의해 이차적으로 발생하는 것으로 알려져 있고 sulfonamide가 가장 흔한 원인이며 다른 약물로는 phenytoin, barbiturates, phenylbutazone, penicillin, salicylates 등이 있고, 안과용 점안액인 scopolamine, sulfonamide, tropicamide 등에서 발생한 보고가 있다.^{6–8}

Sulfonamide 유도체인 메타졸라미드 복용 후 발생한 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해 증례에서 시행되었던 조직적합 이식항원 형별검사에서 HLA-B*59, Cw*01, A*24 등이 양성으로

나왔으며 이 중 HLA-B*59는 한국인과 일본인에서 특징적으로 발현되는 점에서 인종간 특이성이 있다.^{9,10} 최근 중국에서도 유사한 논문이 발표되었는데 메타졸라미드 복용 후 발생한 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해 환자 8명 중 7명(87%)의 환자에서 HLA-B*5901이 양성이었다.¹¹ 건강한 일반인을 대상으로 시행한 조직적합이식항원 형별검사에 의하면 HLA-B*59의 빈도는 한국인 2.1%, 일본인 1.8%이다. 중국인에서는 0.35%으로 매우 낮다.^{11–13}

기존 보고에 의하면 이들 환자에서 HLA-B*5901이 양성으로 관찰될 오즈비(odds ratio)는 일반인에 비해 현저히 높다(odds ratio, 249.8; 95% 신뢰구간, 13.4–4813.5).² 이는 개인의 특정한 백혈구 항원 유전자와 특정 약물의 대사체가 결합하여 항원 항체 복합체를 형성하게 되고 이것이 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해의 병인에 중요한 역할을 하기 때문으로 알려져 있다.¹⁴ 증례의 경우에도 HLA-B*5901이 확인되었다. 증례에서 HLA-A*2402, HLA0Cw*0102가 함께 확인되었는데 이들은 B*5901 과 연관불균형(linkage disequilibrium)이 있어 흔히 함께 관찰된다.¹² 다른 약물에 의한 경우에도 조직적합항원 형별이 알려져 있는데 카바마제핀 사용 후 발생한 스티븐스-존슨증후군/독성 표피 괴사용해는 HLA-B*1502와 강한 연관성이 있고, 알로푸리놀 사용 후 발생한 스티븐스-존슨증후군/독성 표피 괴사용해는 HLA-B*5801과 강한 연관성이 있다고 알려져 있다.^{15,16} 이와 같은 연구 결과들은 이들 약물을 사용하기 전에 조직적합항원 형별검사를 통하여 중증의 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해가 발생할 것인지를 미리 예측할 수 있다는 것을 의미한다. 실제로 대만에서 카바마제핀을 사용하기 전에 HLA-B*1502를 미리 검사하여 양성이면 카바마제핀을 사용하지 않았을 때 이 약제에 의한 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해가 발생하지 않았다.¹⁷ 이를 근거로 대만에서는 카바마제핀을 사용하기 전에 HLA-B*1502를 미리 검사하여 투약 여부를 결정하고 있다. 물론 한국인의 경우에는 HLA*1502이 거의 관찰되지 않기 때문에 대만과 같이 HLA1502를 검사하는 것이 의미가 없다. 그렇지만 한국에서 메타졸라미드를 사용하기 전에 HLA*5901을 검사하는 것은 유용한 사전 스크리닝 검사가 될 수 있을 것으로 생각한다.

약물 사용 후 발생하는 과민반응을 적절하게 치료하고 추후에 동일 또는 유사 약제에 의한 과민반응을 예방하기 위해서는 원인 약물을 확인하는 것이 중요하다. 추정되는 원인 약제의 확인을 위한 단자, 철폐검사는 일부에서 의미 있는 결과가 나올 수가 있지만 임상적 의미가 제한적으로 아직 보편적으로 시행되고 있지 않다. 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해를 경험한 22명의 환자를 대상으로 철폐검사를 시행한 결과 2명만이 양성이었다는 연구 결과는 원인 약물을 확인하는 검사 방법으로 철폐검사의 유용성이 매우 낮다는 것을 의미한다.¹⁸ 이와 같은 철폐검사의 제한점과 환자의 안정성 문제 때문에 증례의 경우에는 철폐검사를 시행하지 않았다. 대신에 림프구활성화시험을 시행하여 원인 약물을 확인하였다.

림프구활성화시험은 생체 외 검사를 통해 유발약제를 추정해 볼 수 있는 유용한 검사이다. 검사 방법이 다소 복잡하지만 다른 유발검사에 비해 안전하면서 약물 특이 T-세포가 약물 과민반응에 관여한다는 점에서 다양한 약물에 적용해 볼 수 있고 민감도와 특이도가 각각 70%, 85%로 높다는 장점이 있다.³ 증례의 경우 LAT를 증상이 호전된 후에 시행하였지만 증상이 진행되고 있을 때도 환자의 말초 단핵구를 사용한 생체 외 검사를 통해 안전하게 시행할 수 있는 장점이 있어 원인약물의 확인이 중요한 경우에는 시도해 볼 수 있는 검사 방법이라고 생각한다.

메타졸라마이드는 안압 상승을 조절하여 시신경 손상과 시야 손상을 예방하기에 녹내장을 포함한 다양한 안과적 질환에서 사용되고 있다.¹⁹ 국내에서 산발적이기는 하지만 꾸준히 메타졸라마이드에 의한 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해가 보고되고 있기 때문에 메타졸라마이드를 투약할 경우에는 스티븐스-존슨증후군/독성표피괴사용해가 발생할 가능성을 염두에 두고 면밀하게 관찰하여야 한다. 더불어 이상반응의 발생 가능성에 대한 충분한 설명과 약물에 대한 기왕력을 꼭 확인하여야 한다. 특히 *HLA*5901*이 양성인 환자에게는 메타졸라마이드를 투약하지 않는 것이 바람직하다고 생각한다.

REFERENCES

1. 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.
2. Kim SH, Kim M, Lee KW, Kim SH, Kang HR, Park HW, et al. HLA-B*5901 is strongly associated with methazolamide-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2010;11:879-84.
3. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809-20.
4. Seo YS, Chang KC, Chang MH. Methazolamide-induced Stevens-Johnson Syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1881-6.
5. Schopf E, Mockenhaupt M. Drug-attributability in severe skin reactions: toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS). *Korean J Dermatol* 1999;37:975-82.
6. Raviglione MC, Pablos-Mendez A, Bhattan R. Clinical features and management of severe dermatological reactions to drugs. *Drug Saf* 1990;5:39-64.
7. Dunagin WG, Milikan LE. Drug eruptions. *Med Clin North Am* 1980;64:983-1003.
8. Genvert GI, Cohen EJ, Donnenfeld ED, Blecher MH. Erythema multiforme after use of topical sulfacetamide. *Am J Ophthalmol* 1985;99:465-8.
9. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;123:1171-3.
10. Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T. Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. In: Tshuji K, Aizawa M, Sasazuki T, editors. *HLA 1991: proceedings of the eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference*; 1991 Nov 6-13; Yokohama, Japan. New York: Oxford University Press, 1991:1065-220.
11. Yang F, Xuan J, Chen J, Zhong H, Luo H, Zhou P, et al. HLA-B*59:01: a marker for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis caused by methazolamide in Han Chinese. *Pharmacogenomics J* 2016;16:83-7.
12. Lee KW, Oh DH, Lee C, Yang SY. Allelic and haplotypic diversity of HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 genes in the Korean population. *Tissue Antigens* 2005;65:437-47.
13. Saito S, Ota S, Yamada E, Inoko H, Ota M. Allele frequencies and haplotypic associations defined by allelic DNA typing at HLA class I and class II loci in the Japanese population. *Tissue Antigens* 2000;56:522-9.
14. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:317-23.
15. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2006;7:813-8.
16. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9:1617-22.
17. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33.
18. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Dume L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234-6.
19. 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.