

경구 유발검사로 진단된 acebrophylline에 의한 전신성 고정약진

정수진,¹ 사공현,¹ 박동희,¹ 이성근,¹ 정소영,² 박찬선¹인제대학교 해운대백병원 ¹내과, ²피부과

Acebrophylline-induced generalized fixed drug eruption confirmed by an oral provocation test

Su Jin Jeong,¹ Heon Sa-Kong,¹ Dong-Hee Park,¹ Sung Geun Lee,¹ So Young Jung,² Chan Sun Park¹Departments of ¹Internal Medicine and ²Dermatology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

The diagnosis of fixed drug eruption is straightforward because of characteristic findings, including recurrence of similar lesions at the same site and healing with residual hyperpigmentation. However, generalized or multiple fixed drug eruption, a rare variant form, can be a diagnostic challenge. Acebrophylline is a widely prescribed oral bronchodilator with mucosecretolytic and anti-inflammatory activity and is known to be relatively safe. A 34-year-old woman presented with recurrent numerous erythematous patches after ingestion of cold medications containing clarithromycin, loxoprofen, acebrophylline, and pseudoephedrine. Skin biopsy results showed vacuolar degeneration of the basal cell layer, scattered necrotic keratinocytes in the epidermis, and perivascular lymphohistiocytic infiltration in the upper dermis. A patch test showed negative results. However, in an oral challenge with acebrophylline 3 hours later, lesions reappeared at the same sites. To the best of our knowledge, this is the first case report of acebrophylline-induced generalized fixed drug eruption. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:298-301)

Keywords: Acebrophylline, Drug eruptions, Patch tests

서 론

고정약진은 원인이 되는 약물에 반복적인 노출 시 동일한 부위에 같은 양상의 피부병변이 발생하는 특징을 가지는 피부 약물유해반응이다.¹ 피부병변은 일반적으로 국소적이며 경계가 명확한 자색의 반 또는 홍반성 반으로 나타난다. 고정약진이 반복적으로 발생하게 되면 색소 침착이 이전 병변 부위 인식과 고정약진의 진단에 중요한 지표 역할을 한다. 이러한 특징적인 소견만으로 고정약진의 진단은 충분히 가능하나, 병변이 다발성으로 발생하거나 전신에 퍼져있는 경우에는 진단이 늦어질 수 있으며, 다형홍반과 같은 반점 양상의 발진과 감별이 필요하다. 이에 저자들은 다형홍반으로 진단 후, 경구 유발검사에서 확진된 acebrophylline에 의한 전신성 고정약진을 경험하여 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자: 34세, 여자

주소: 가려움증을 동반한 피부 발진

현병력: 환자는 내원 2일 전에 감기 증상으로 의원에서 clarithromycin (250 mg), loxoprofen (60 mg), acebrophylline (100 mg), pseudoephedrine (60 mg)을 처방받아 당일 아침부터 복용하였고, 저녁부터 전신 가려움을 동반한 홍반성 발진이 생겨 알레르기 내과에 방문하였다. 자세한 문진을 통해 확인해보니 내원 12일 전에도 감기 증상으로 동일한 약물을 복용하였고 다음날부터 목이 조이는 느낌과 함께 피부 발진이 발생하였다고 한다. 그러나 피부 발진의 부위와 양상을 정확히 기억하지 못하였다. 당시 지역 피부과 의원에서 국소 스테로이드제와 경구용 항히스타민제로 4일



Fig. 1. Multiple well-demarcated erythematous to hyperpigmented annular patches were showed on right shoulder (A, initial visit; B, 3 hours after oral provocation test).

정도 치료를 받았고 증상은 모두 호전되었다고 하였다.

과거력: 알레르기 질환이나 피부질환과 같은 특이 과거력은 없었고 정기적으로 복용 중인 약물도 없었다.

가족력과 사회력: 특이 사항은 없었다.

신체 진찰 소견: 양쪽 팔, 몸통, 엉덩이에 홍반성 반이 관찰되었고(Fig. 1A), 좌측 손등에는 물집이 동반된 홍반이 하나 있었다. 입술과 점막의 침범 소견은 관찰되지 않았다. 상기 피부 소견 이외에는 신체진찰에서 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 수 증가($12.21 \times 10^9/L$, 정상치 $4.0\text{--}10.0 \times 10^9/L$)를 제외하고, 혈당, 간기능검사, 혈청 크레아티닌, 요검사 및 총 IgE는 모두 정상이었다.

피부 조직검사: 진단을 위해 엉덩이의 홍반성 반 병변에서 피부 조직검사를 시행하였다. 병리조직학적 소견은 표피에서 괴사된 각질형성세포(keratinocyte) 및 기저세포의 공포 변성과 상부 진피의 혈관 주위 림프구와 조직구의 침윤이 관찰되었다(Fig. 2).

진단 및 치료: 이 환자의 임상적 진단은 임상 소견 및 조직학적 소견에 근거하여 감염이나 약물에 의한 비정형 다형홍반 또는 전신성 고정약진으로 추정되었다. 환자는 3일간 경구 스테로이드제(methylprednisolone 12 mg)와 항히스타민제(levocetirizine hydrochloride 5 mg)를 복용하였고 국소 스테로이드제(mometasone furoate)를 도포하였다. 피부병변은 14일 후 완전히 소실되어 이후 첩포시험과 경구 유발시험을 시행하였다.

첩포시험: 내원 후 24일째에 clarithromycin, loxoprofen, acebrophylline, pseudoephedrine을 30% 농도로 petrolatum 기제에 녹여 시행하였다. 검사 진행 시 정제 형태의 약물들은 분말화하여 30% 농도로 petrolatum 기제에 녹여 사용하였고, 캡슐 제제인 acebrophylline은 캡슐을 제거하고 캡슐 내의 약물분말을 사용하여 검사를 시행하였다. 첩포검사 시행 2일째와 4일째에 판독을 시행하였고

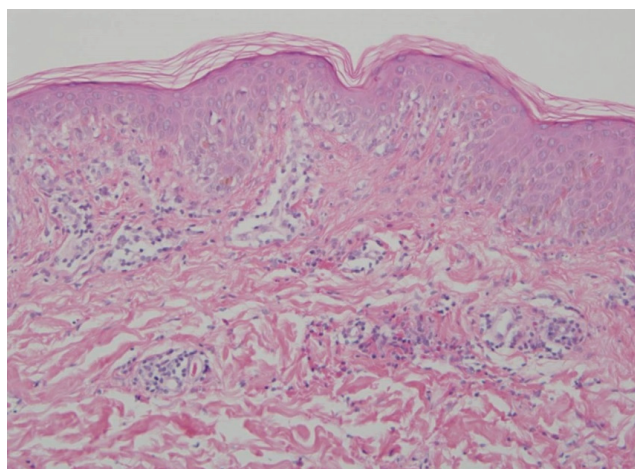


Fig. 2. Histopathologic findings showed vacuolar degeneration of basal cell layer, scattered necrotic keratinocytes in epidermis and perivascular lymphohistiocytic infiltration in upper dermis (H&E, $\times 200$).

모두 음성이었다.

경구 유발시험: 첩포시험 시행 2주 뒤 의심약제를 이용한 경구 유발시험을 시행하였다. Acebrophylline 100 mg을 복용하였고, 약 3시간 후 가려움증이 발생하면서 이전에 병변이 발생하였던 동일한 위치에 홍반성 반들이 발생하였다(Fig. 1B). 나머지 약물들을 순차적으로 복용하였으나 이상 소견이 없었다.

임상 경과: 이상의 소견을 바탕으로 acebrophylline에 의한 전신성 고정약진으로 최종 진단하였다. 환자에게 해당 약물에 회피를 교육하였고 경과 관찰 중이다.

고 찰

Acebrophylline (ambroxol+throphylline-7 acetic acid)은 기관지 확장제이면서 점액용해 효과를 가지고 있어 급, 만성 기관지염과 만성폐쇄성폐질환 및 천식과 같은 만성 염증성 기도질환 환자의 치료에 흔히 사용되는 약물이다. 성인과 소아를 대상으로 한 임상 연구와 시판 후 조사에서 약물 위장 장애와 같은 경한 약물유해반응이 전체 투약환자 중 6.5%로 보고되어 우수한 약물 안전성이 입증된 약제이다.²

Acebrophylline에 의한 피부 부작용은 매우 드물어 현재까지 Kuriachan 등³이 보고한 천식과 비염이 있는 53세 여자 환자에서 acebrophylline 복용 6시간 뒤 전신 두드러기와 혈관부종이 발생한 증례 하나가 전부이다. 당시 저자들은 투약 중단 2일 뒤 피부 증상은 소실되었고, 약물유해반응의 인과관계 평가도구인 Naranjo's score와 World Health Organization 인과관계 평가에서 “가능함”으로 평가하여 acebrophylline에 의한 급성 알레르기반응으로 보고하였다. 하지만 약물 유발검사와 같은 객관적인 검사는 시행하지

못하였다. 따라서, 이번 증례는 약물 유발검사에서 확진된 acebrophylline에 의한 약물알레르기의 첫 번째 보고이다.

고정약진은 원인 약물 투여 후 경계가 명확한 홍반성 또는 자색의 반, 판, 수포 등이 특정 부위에 반복적으로 발생하였다가, 약물 중단 후 흑갈색의 색소침착을 남기며 호전되는 특징적인 임상 양상을 나타내는 약발진의 한 형태이다.^{4,5} 대부분의 고정약진은 단일 병변으로 나타나며, 이번 증례와 같은 전신성 고정약진은 매우 드문 아형으로 등골거나 타원형의 판이 전신에 나타나며 일부에서는 물집이나 수포가 동반될 수 있다.⁶⁻⁸ 흔한 원인약물은 ibuprofen, naproxen 등의 비스테로이드성 진통소염제, barbiturate, sulfonamides, tetracycline 등이 있다.⁹

국내 3차 의료기관에서 고정약진으로 진단받은 환자 134명을 분석한 결과에 따르면 고정약진의 가장 흔한 발생 부위는 상지(47.7%)였고 하지(29.9%), 얼굴(24.6%), 복부(17.6%), 흉부(17.2%), 등(16.4%) 순으로 나타났다. 134명 중 41명(30.6%)은 단일 병변이 아니었으며, 이번 증례와 같은 전신성 고정약진은 2명이었다. 병변이 다발성으로 나타나는 경우에도 상지(63.3%)가 가장 많이 발생하였고, 하지, 얼굴, 배, 흉부, 등, 둔부 등의 빈도를 보였다. 정확한 원인 약물을 확인한 환자는 38명(28.4%)에 불과하였고, 가장 흔한 원인 약물은 비스테로이드성 진통소염제(71.1%)로 acetaminophen (23.7%)이 단일 약제로는 가장 많이 보고되었다.¹⁰

고정약진은 지연형 과민반응으로 철폐시험 양성 소견이 나타나기 때문에 4형 과민반응이 가장 크게 관여함을 시사하지만, 실제 정확한 기전은 알려져 있지 않다.¹¹ 세포독성 T세포, 특히 표피 내 기억 CD8+ T세포가 중요한 역할을 할 것이라는 의견이 있으나,¹² 세포독성 T세포는 고정약진에서 각질형성세포의 세포자살을 유발하며, 특정 부위에만 반복적으로 발생하는 것은 표피에 상재하는 세포독성 T세포와 조절 T세포의 상호작용에 따라 해당부위 각질형성세포에 ICAM-1이 지속적으로 발현되는 것으로 설명하고 있다.⁵ 또한 최근 연구에서는 Fas, Fas ligand (FasL), perforin, granzyme B와 같은 세포독성 물질들도 관여하고 있음이 밝혀졌다.¹³

전신성 고정약진은 병변이 광범위하게 나타나며 물집 병변이 동반되기도 하여 임상적으로 다형홍반 또는 물집 병변이 Stevens-Johnson syndrome (SJS) 및 toxic epidermal necrolysis와의 감별이 힘든 경우가 있다.¹⁴ Dharamsi 등¹⁵은 전신의 수포성 피부병변 환자에서 SJS 진단하에 입원 후 피부 조직검사 및 자세한 병력청취를 통해 전신성 고정약진으로 진단된 증례를 2건 보고하였다. 이들 증례에서는 추가적인 자세한 병력청취 시 피부병변이 약물 복용 후 동일한 위치에 수 차례 반복적으로 발생하였고, 약물 복용 후 수시간 이내에 증상이 발생한 점으로 전신성 고정약진을 진단하였다. 현재까지 이번 증례와 유사하게 약제유발 다형홍반으로 오인되었던 전신성 고정약진 증례는 3건 보고되었다.¹⁶⁻¹⁸ 이들 증례에서도 최종 진단 전에 비전형 다형홍반, 피부 루푸스, 물집유사천포창, 알레르

기성 혈관염 등이 감별 진단에 포함되었다. 이 중 두 환자에서는 비스테로이드성 진통소염제가 실제 원인 약물이었으나, 환자들이 임의로 투약하여 초기 진단 과정과 의심약물 목록에서 누락되었다가 해당 약물을 복용하고 증상이 발생하여 진단되었다. 따라서, 다른 피부 약물유해반응의 진단과 동일하게 철저한 병력청취가 매우 중요하며 확인되지 않는 또는 처방전 없이 구입이 가능한 약물들에 대해 상세하게 질문해야 한다.

일반적으로 고정약진은 병력청취와 특징적인 병변을 확인함으로써 비교적 쉽게 진단할 수 있다. 하지만, 다발성 또는 전신성 고정약진의 경우에는 진단이 지연되거나 과소 진단될 수 있다. 본 증례에서도 상기도 감염 증상 이후 반복적인 다수의 피부발진이 발생하여 감염 또는 약제유발 다형홍반을 고려하였고 전신성 고정약진과 다형홍반의 감별은 쉽지 않았다. 임상적으로 다형홍반은 표적모양의 병변(target lesion)이 특징적이며 중심부에 적자색 자반이 있으면 주위로 정상 피부를 홍반성 테두리가 둘러싸는 형태이다. 하지만, 일부에서는 이러한 전형적인 병변 없이 다발성 홍반으로 나타나기도 한다. 이러한 경우에는 조직검사 결과가 진단에 도움이 될 수 있으나 고정약진의 병리조직 소견에서 관찰되는 기저세포의 액화변성과 괴사성 각질세포 및 단핵구, 조직구, 호중구의 침윤도 다형홍반에서도 관찰될 수 있어 병리 소견으로도 두 질환을 감별하기는 어렵다. 따라서 이번 증례와 같이 철폐시험과 약물유발검사 시행이 매우 중요하다.

과색소 침착을 유발하지 않는 고정약진(nonpigmenting fixed drug eruption)도 드물게 보고되고 있으며 이번 증례에서도 피부병변이 호전 시 과색소 침착이 남지 않았다. 과색소 침착을 유발하지 않는 고정약진은 동일한 약물에 의해 동일한 부위에 피부병변이 발생하는 특징 외에는 일반적인 고정약진과 병리조직 소견 및 원인 약제가 상이하고, 피부병변이 붉은빛을 띠게 된다.⁵ 과색소 침착을 유발하지 않는 고정약진의 경우에는 특징적인 임상 양상이 부족하여 진단이 어려워 이번 증례에서도 같이 철폐시험 및 경구 유발검사를 시행하는 경우도 있다. 국내에서 Yoo 등¹⁹에 의해 보고된 증례에서도 이번 증례에서와 같이 철폐시험 시행 시 음성이 확인되어 경구 유발검사를 시행하여 고정약진을 진단하였다.

고정약진의 진단에서 철폐시험은 비교적 간단한 검사이며 동시에 여러가지 약물을 검사할 수 있다는 장점이 있다. 하지만 약물 자체가 아닌 대사물질에 대한 과민반응일 경우, 시험에 사용하는 약물 농도가 적합하지 않은 경우, 약제가 피부에 침투되지 않는 경우에는 위음성으로 나올 수 있어 제한적이다.²⁰ 특히 철폐시험은 병변 부위에 시행하는 것이 양성률을 높일 수 있으나 색소침착을 남기지 않는 경우와 전신성 병변의 경우에는 시행이 어렵다. 이번 증례에서는 철폐시험을 시행하였으나 음성으로 나왔고 경구 약물 유발검사를 시행하여 정확하게 진단할 수 있었다. 경구 유발검사는 확진이 가능한 검사이지만, 재투여 시 증상이 더욱 심하게 발생할 수

있으며, 여러 약물의 경우에는 한 가지씩 투여해야 하기 때문에 시간이 많이 소요되는 단점이 있다.

결론적으로 acebrophylline에 의한 피부반응은 매우 드물지만, 이번 증례와 같이 전신적인 고정 약진으로 나타날 수 있으며 다형홍반뿐만 아니라 다양한 피부 질환과의 감별 진단이 어려울 수 있다. 따라서 임상자들은 일반적으로 급, 만성 기관지염에 흔하게 사용되는 약물인 acebrophylline도 전신성 고정약진을 유발할 수 있는 약물임을 인지하고, 이에 대한 가능성을 고려해 볼 필요가 있겠다.

REFERENCES

1. Ozkaya E. Fixed drug eruption: state of the art. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:181-8.
2. Goldrüb N, Soares VR, Hamoui A, Zavattini G, Poli A. Therapeutic activity and tolerability profile of acebrophylline. *Adv Ther* 1992;9:107-15.
3. Kuriachan S, Amberkar MB, Mohan MK, Shahul HA, Kishore MK. Acebrophylline-induced angioedema. *Indian J Pharmacol* 2015;47:219-20.
4. Brocq L. Eruption érythémato-pigmentéefixé due à l'antipyrine. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 1894;5:308-13.
5. Lee AY. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition, and avoidance. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:277-85.
6. Sawada Y, Nakamura M, Tokura Y. Generalized fixed drug eruption caused by pazufloxacin. *Acta Derm Venereol* 2011;91:600-1.
7. Can C, Akkelle E, Bay B, Arıcan O, Yalçın O, Yazıcıoğlu M. Generalized fixed drug eruption in a child due to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:413-5.
8. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, Liss Y, Sassolas B, Dunant A, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2013;168:726-32.
9. Shear NH, Knowles SR, Shapiro L. Cutaneous reactions to drugs. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2007:359-360.
10. Jung JW, Cho SH, Kim KH, Min KU, Kang HR. Clinical features of fixed drug eruption at a tertiary hospital in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:415-20.
11. Heng YK, Yew YW, Lim DS, Lim YL. An update of fixed drug eruptions in Singapore. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1539-44.
12. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2008;158:1230-8.
13. Choi HJ, Ku JK, Kim MY, Kang H, Cho SH, Kim HO, et al. Possible role of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in the pathogenesis of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2006;154:419-25.
14. Cho YT, Lin JW, Chen YC, Chang CY, Hsiao CH, Chung WH, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:539-48.
15. Dharamsi FM, Michener MD, Dharamsi JW. Bullous fixed drug eruption masquerading as recurrent Stevens Johnson syndrome. *J Emerg Med* 2015;48:551-4.
16. Elm MK, Murchland MR. Multifocal, fixed-drug eruption masquerading as recurrent erythema multiforme. *J Drugs Dermatol* 2012;11:244-6.
17. Sowden JM, Smith AG. Multifocal fixed drug eruption mimicking erythema multiforme. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:387-8.
18. Inserra DW, Camisa C. Erythema multiforme-like fixed drug eruption. *Cutis* 1989;44:223-5.
19. Yoo SH, Kang SJ, Lee AY. Nonpigmenting fixed drug eruption to etodolac. *Korean J Dermatol* 1999;37:673-5.
20. Shiohara T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:316-21.