

# 독성표피괴사용해 후 발생한 만성 폐합병증 1예

황선혜, 김동현, 김정희, 손병관, 임대현

인하대학교 의과대학 소아청소년과학교실

## Chronic pulmonary complications due to toxic epidermal necrolysis

Sun Hye Hwang, Dong Hyun Kim, Jeong Hee Kim, Byong Kwan Son, Dae Hyun Lim

Department of Pediatrics, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is the most severe form of skin reactions caused by drugs or infection. Acute pulmonary complications in TEN are often observed. The mortality is especially high in those who suffer chronic pulmonary complications of TEN such as bronchiolitis obliterance, which occur as a consequence of bronchial epithelial injury. We report a case of a 16-year-old male who had required mechanical ventilation due to acute respiratory distress syndrome caused by TEN at 8 years of age. Although the patient initially recovered from acute respiratory distress syndrome, he required mechanical ventilation again due to severe chronic pulmonary complications of bronchiolitis obliterance and bronchiectasis caused by respiratory epithelial detachment. Thereafter, chronic bronchitis and chronic sinusitis has persisted due to mucosal ciliary dysfunction and several episodes of spontaneous pneumothorax has occurred. However, despite these persisting and serious sequelae of TEN, the patient has survived for 8 years. We report a rare case of a patient with long-term chronic pulmonary complications who had previously suffered TEN 8 years ago. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:391-394)

**Keywords:** Toxic epidermal necrolysis, Recurrent spontaneous pneumothorax, Pulmonary complication

### 서론

독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis)는 약물이나 감염 등에 의한 피부반응의 가장 심한 형태이며, 체표면적 30% 이상의 표피 박리로 정의된다.<sup>1-3)</sup> 독성표피괴사용해의 발병률은 백만인 년 당 0.4-1.5명으로 상대적으로 낮지만,<sup>4)</sup> 발병 때에는 표피 상피뿐 아니라 여러 장기(visceral organ)가 영향을 받기 때문에 많은 합병증이 발생한다. 특히, 기관지 상피 세포 손상의 결과로 폐합병증이 흔히 발생하는데,<sup>5)</sup> 급성기에는 간질성 폐렴 등의 합병증이 있고, 이로 인한 사망률이 높다. 급성기 폐합병증에서 회복된 만성 단계에서는 만성기관지염이나 폐쇄성 변화가 있는 세기관지염 등의 예후가 불량한 폐합병증들이 보고된 바 있다.<sup>5-14)</sup> 독성표피괴사용해의 생존자는 지속적인 호흡기계 후유증이 있을 수 있고, 기계적 환기가 필요하지 않았던 경우에도 35%-40%까지의 일산화탄소 확산능력의 감소가 있을 수 있다.<sup>2,8)</sup> 소아의 30%에서 안과적 합병증이 발생하였고,<sup>2)</sup> 일반적으로 패혈증이나 다발성 장기부전으로 인하여

30%-50%의 높은 치사율을 보인다.<sup>2,9)</sup> 본 환자는 독성표피괴사용해 급성기에 폐렴과 급성 호흡부전증이 발생하여 기계호흡 치료가 필요하였고, 만성기에는 폐쇄세기관지염과 기관지확장증의 폐합병증이 발생, 호흡곤란으로 기계호흡 치료를 다시 시행하였다. 예후가 불량한 심각한 만성 호흡기 합병증이 있음에도 드물게 8년 동안 장기간 추적 관찰 중, 여러 차례 기흉이 재발하였다. 장기간 추적 관찰의 사례가 세계적으로도 드물며, 특히 기흉의 재발은 국내에서는 보고된 바 없기에 본 증례를 보고하는 바이다.

### 증례

환자: 박OO, 남아, 16세

주소: 우측 가슴 통증

과거력: 재태주령 40주, 출생 체중 3.35 kg으로 자연분만하였으며 주산기 문제는 없었다. 환자는 8년 전 복합부분발작(complex partial seizure)에 대한 치료로 phenobarbital, topamax를 투약받

Correspondence to: Jeong Hee Kim

Department of Pediatrics, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea

Tel: +82-32-890-2843, Fax: +82-32-890-2844, E-mail: kimjhmd@inha.ac.kr

Received: July 8, 2013 Revised: September 23, 2013 Accepted: October 1, 2013

© 2013 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/3.0/>).

았다. 퇴원 후 한 달 동안 미열과 발진이 지속되어 재입원하였다. 입원 후 점막을 포함한 전신 표피의 90%를 침범하는 홍반부종(erythematous edema)과 물집성 발진(vesicular rash), 탈락으로 진행되는 독성표피괴사사용해로 급격히 진행되어 5일간 immunoglobulin (0.5 g/kg/day), 3일간 methylprednisolone (2 mg/kg/day), amoxicillin+clavulanate으로 치료하였다. 발병 5일째 폐렴과 급성 호흡 곤란증후군이 발생하여 시행한 컴퓨터 단층촬영에서 양측 폐야에 간유리 음영(ground-glass opacity) 양상으로 폐포성 경화(airspace consolidation)가 있었으며, 기관 내 삽관과 기계적 환기(mechanical ventilation) 치료가 8일간 필요하였다. 폐쇄세기관지염과 기관지확장증의 만성 호흡기 후유증이 발생하였고, 발병 65일째 호흡 곤란으로 3일간 기계호흡 치료를 다시 시행하였다. 또한 색소침착 저하(hypopigmentation), 흉터 형성(scarring)의 피부 후유증, 각막찰과상(corneal abrasion)으로 인한 나안시력 안전수치 50 cm (시각장애 1급)의 안과적 후유증이 남았다. 퇴원 후 8년 동안 부비동염과 폐렴이 반복적으로 발생하여 치료했던 항생제 중 amoxicillin+clavulanate, cefuroxim, cefpodoxime, septrin, azithromycin 등에는 발진(erythema maculopapular)이 발생하여, dexamethasone을 투여하였으며 이후에는 clindamycin, amikacin으로 치료하였다. 8년 동안 매년마다 시행한 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 폐쇄세기관지염과 기관지확장증이 지속적으로 보이고 있으며, 매년 시행한 폐기능검사서 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in 1 second)이 24%–31%로 폐기능은 지속적으로 저하되고 있는 상태였다.

독성표피괴사사용해의 발병으로부터 6년째에 기흉이 발생하였고, 그 후 매년 두 차례 재발하여 폐쇄흉강삽관(closed thoracostomy)을 3회, 췌기절제술(wedge resection)을 1회 시행받은 과거력이 있다.

**현병력:** 내원 당일 오후 3시경부터 숨을 들이쉬는 때마다 우측 흉부에 쿡쿡 찌르는 듯한 통증이 발생하였고, 시간이 갈수록 점차 심

해져 본원 응급실을 통해 입원하였다.

**진찰 소견:** 내원 당시 맥박 132회/min, 호흡 수 24회/min, 체온 36.8°C, 혈압 144/87 mmHg이었고, 전신쇠약이 관찰되었으며 우측 흉부 압통과 호흡곤란이 있었다. 청진에서 천명, 수포음은 들리지 않았고, 우측 상부 폐야에서 호흡음이 감소되어 있었다.

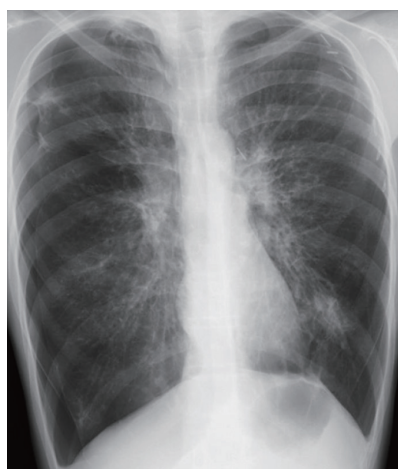
**검사 소견:** 내원 당시 시행한 말초혈액검사 결과는 백혈구, 17,130/ $\mu$ L; 호중구, 73.7%; 림프구, 17.6%; 호산구, 1.1%; 혈소판, 475,000/ $\mu$ L이었고, 일반화학검사서 특이 소견은 없었다. 동맥혈 가스 검사는 pH, 7.4; PCO<sub>2</sub>, 46.2 mmHg; PO<sub>2</sub>, 62.9 mmHg; bicarbonate, 28 mmol/L; base excess, 3 mmol/L; O<sub>2</sub> saturation, 92%로 확인되었다.

**흉부방사선검사:** 흉부방사선 사진의 우측 상부 폐야의 기흉과 좌측 폐야의 잔류 기흉이 보였다(Fig. 1). 고해상 컴퓨터 단층촬영에서는 우측 상부 폐야에 기흉이 보였으며, 좌측 하부 폐야에 기관지 주위 경화(consolidation)가 있었다. 양측 폐야에 기관지벽 비후가 있고, 다수의 기관지 내에 분비물이 있는 기관지확장증과 모자이크 모양의 폐쇄세기관지염 소견을 보였다(Fig. 2).

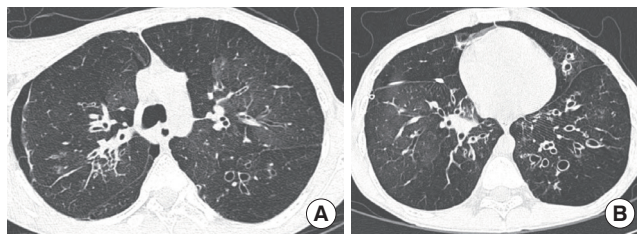
**폐기능검사:** 입원하여 시행한 폐기능검사서 1초간노력성호기량 17%, 노력성폐활량(forced expiratory volume) 34%, 최대호기유량(peak expiratory flow) 33%, 1초간노력성호기량/노력성폐활량 비율 50%로 폐쇄성 패턴을 보였다.

**조직검사:** 7병일째 폐쇄흉강삽관과 췌기절제술을 시행하였고, 조직검사서 지름 2.5 cm의 큰공기집(bulla)과 폐기종성(emphysematous) 변화가 있었고, 중격 간질 조직(septum interstitial tissue)에는 림프구와 형질 세포(plasma cell)의 다병소 침착과 부종이 확인되었다(Fig. 3).

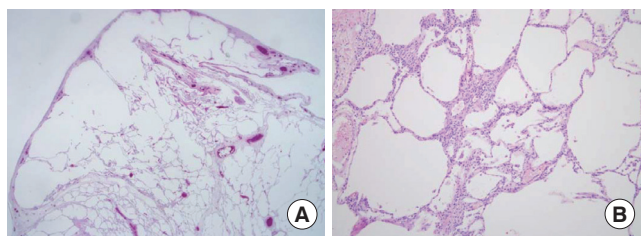
**치료와 경과:** 폐쇄흉강삽관, 췌기절제술 후 cefixime 복용 6일째에 피부발진과 객혈이 발생하여, 3일간 고용량 스테로이드(methylprednisolone)용법(30 mg/kg)과 clindamycin, amikacin를 투약하였다. 23병일째에 호흡곤란, 우측 기흉으로 인한 흉부 불편감과 객혈이 다시 생겨 흉관을 삽관하고, 기흉이 지속되어 28병일째 흉막유착(pleurodesis) 후 퇴원하였다.



**Fig. 1.** Plain chest X-ray showed right pneumothorax and left residual pneumothorax.



**Fig. 2.** (A) Pulmonary findings of a high resolution computed tomography scan showed marked right pneumothorax. (B) Bronchiectasis and bronchiolitis obliterance were observed in the both lung field.



**Fig. 3.** (A) Biopsied tissues from the right upper lobe showed emphysematous change and 5-cm diameter bullae (H&E,  $\times 12.5$ ). (B) Septum interstitial tissue showed edematous change and multifocal lymphocyte and plasma cell infiltration (H&E,  $\times 100$ ).

## 고 찰

독성표피괴사용해의 발병률은 상대적으로 낮은 편이지만, 발병하면 여러 장기가 영향을 받기 때문에 피부과, 안과 등 여러 과와 협조하여 환자의 상태를 확인하는 것이 중요하다. 독성표피괴사용해 환자에서 특히 폐합병증은 흔하지만, 그중 단지 10%–20%에서 기계호흡 치료가 필요하였다.<sup>12,14,15</sup> 이처럼 기계적 환기가 요구되는 정도의 기관지 손상을 받은 경우에는 예후가 불량하며,<sup>16</sup> 폐렴이 동반되면 치사율이 높았다.<sup>3</sup> 특히 독성표피괴사용해 후의 중증호흡부전이나 폐쇄성 기관지염 때문에 기계호흡 치료를 했던 경우에는 생존한 사례가 아직까지 없다.<sup>9</sup> 이처럼 폐합병증이 동반되는 경우에는 사망률이 높기 때문에 독성표피괴사용해의 만성 폐합병증은 매우 드물다. 만성 폐합병증으로는 만성 기관지염과 폐쇄성 변화가 있는 세기관지염(폐쇄세기관지염, 폐쇄세기관지기질화폐렴), 기관지확장증이 보고된 바 있으며 그 예후는 매우 불량하다.<sup>8,14</sup> 만성 폐합병증의 대부분이 폐쇄세기관지염이며, 이에 대한 효과적인 치료법은 아직 없는 상태이다.<sup>10,11</sup>

만성 폐합병증의 기전은 아직 명확히 밝혀지지는 않았지만, 독성표피괴사용해의 폐합병증 임상 양상과 조직면학적 소견이 피부 급성 이식편대 숙주질환(cutaneous acute graft-versus-host disease) 후 폐합병증과 유사한 것으로 생각된다. Interleukin (IL) 6와 IL-10의 혈중 농도는 공여자에 비해 급성 이식편대 숙주질환 환자에서 유의하게 높았는데, 독성표피괴사용해에서도 이와 비슷한 소견을 보였다.<sup>17</sup> 또한 골수이식을 받은 환자에서 발생한 급성 이식편대 숙주반응은 독성표피괴사용해를 유도하여 종종 폐쇄세기관지염 등을 포함한 폐쇄성 폐합병증을 일으키며,<sup>13</sup> 섬모기능 장애가 발생하여 반복적인 호흡기 감염으로 기관지확장증과 하부기도폐쇄 등이 발생된다.<sup>13,14,18</sup> 본 환자도 독성표피괴사용해 발병 당시 폐렴과 급성 호흡곤란 증후군으로 기계호흡의 치료를 받았고, 호흡기 상피세포 탈락 후에 폐쇄세기관지염과 기관지확장증의 심각한 만성 폐합병증으로 65병일에 다시 기계호흡 치료가 필요했다. 또한 점막섬모기능 저하로 인한 만성 부비동염, 만성 기관지염이 지속되었다. 본 환자는 독성표피괴사용해 발병 후 6년째부터 반복적으로 기흉

이 발생하고 있으며, 폐쇄성 폐기능 저하(1초간노력성호기량, 예측치 18%)가 지속되고 있다.<sup>15</sup>

골수 이식 후에 폐쇄세기관지염의 합병증으로 종격동기종(pneumomediastinum), 피하기종(subcutaneous emphysema), 기흉 등의 공기누출증후군(air-leak syndromes)이 발생하였다는 보고가 있다.<sup>13,16</sup> 기흉의 발생은 체크밸브기전(check-valve mechanism)에 의해 형성되는 다수의 큰공기집(bullae)에 의한 것으로 추측된다.<sup>19</sup> 호흡기 감염과 폐쇄세기관지염이 동반된 스티븐스-존슨증후군 환자에서도 기흉이 발생한 사례가 있었다.<sup>7</sup> 본 환자도 조직검사에서 다수의 크고 작은 큰공기집(bullae)과 폐기종성(emphysematous) 변화가 관찰되었다.

최근 일본의 독성표피괴사용해 증례에서 호흡부전으로 인한 기계호흡 치료, 중증폐쇄성폐탄의 폐기능검사 결과, 폐쇄세기관지염의 만성 폐합병증, 반복적인 기흉 발생 등 본 환자와 비슷한 임상 양상을 보였으나, 1년 7개월 만에 사망하였다.<sup>6</sup>

본 환자는 기도 상피 세포의 손상과 폐실질 손상으로 여겨지는 객혈 증상이 간헐적으로 나타나고,<sup>5</sup> 감염, 항생제에 대한 발진과 기흉이 반복적으로 발생하고 있다. 이로 미루어 볼 때, 본 환자는 독성표피괴사용해에서 완전히 회복된 상태가 아니라 면역과민반응(Immune hypersensitivity) 상태에 있는 것으로 생각된다. 따라서 간헐적인 증상 악화에는 항생제와 흉관 삽관, 항염증 치료(0.5 g/kg/day)를 시행하였고 급성 악화에서 호전이 되면 고용량의 흡입성 스테로이드와 흡입용 지속성  $\beta_2$ -항진제의 병합, 흡입성 항콜린제, 저용량의 theophylline, 비타민 E 등으로 유지요법을 시행하고 있음에도 본 환자의 만성 폐합병증인 폐쇄세기관지염과 기관지확장증으로 인해 폐기능이 점점 저하되고 있어 결국에는 폐이식이 필요한 상태라고 판단된다.<sup>20</sup>

본 사례는 독성표피괴사용해에 의해 기계호흡이 요구될 정도로 심한 기관지 손상이 생겼으며, 폐렴과 급성 호흡곤란증의 급성기 폐합병증에도 생존하여 8년 동안 추적하면서 폐쇄세기관지염과 기관지확장증, 그리고 재발성 기흉의 만성 폐합병증의 경과를 드물게 관찰할 수 있었기에 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2011;128:723-8.
- Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med* 2011;39:1521-32.
- Kim HI, Kim SW, Park GY, Kwon EG, Kim HH, Jeong JY, et al. Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. *Korean J Intern Med* 2012;27:203-10.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
- Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Del-



- claux C, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23:1237-44.
6. Woo T, Saito H, Yamakawa Y, Komatsu S, Onuma S, Okudela K, et al. Severe obliterative bronchitis associated with Stevens-Johnson syndrome. *Intern Med* 2011;50:2823-7.
7. Edwards C, Penny M, Newman J. Mycoplasma pneumonia, Stevens-Johnson syndrome, and chronic obliterative bronchitis. *Thorax* 1983;38:867-9.
8. Kamata T, Sakamaki F, Fujita H, Urano T, Mori M, Yamaguchi K, et al. Toxic epidermal necrolysis with tracheobronchial and pulmonary complications. *Intern Med* 1994;33:252-5.
9. Virant FS, Redding GJ, Novack AH. Multiple pulmonary complications in a patient with Stevens-Johnson syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1984;23:412-4.
10. Reyes de la Rocha S, Leonard JC, Demetriou E. Potential permanent respiratory sequela of Stevens-Johnson syndrome in an adolescent. *J Adolesc Health Care* 1985;6:220-3.
11. Kim MJ, Lee KY. Bronchiolitis obliterans in children with Stevens-Johnson syndrome: follow-up with high resolution CT. *Pediatr Radiol* 1996;26:22-5.
12. McIvor RA, Zaidi J, Peters WJ, Hyland RH. Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1996;17:237-40.
13. Kumar S, Tefferi A. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema complicating bronchiolitis obliterans after allogeneic bone marrow transplantation: case report and review of literature. *Ann Hematol* 2001;80:430-5.
14. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T, Matsubara H, Kohno M, et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol* 2006;33:616-22.
15. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;23(6 Pt 1):1039-58.
16. Namdar T, Stang FH, Siemers F, Stollwerck PL, Wild Tv, Mailander P, et al. Mechanical ventilation in toxic epidermal necrolysis. *Handchir Mik-rochir Plast Chir* 2011;43:125-8.
17. Correia O, Delgado L, Barbosa IL, Campilho F, Fleming-Torrinha J. Increased interleukin 10, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 6 levels in blister fluid of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:58-62.
18. Chadwick C, Marven SM, Vora AJ. Autologous blood pleurodesis for pneumothorax complicating graft-versus-host disease-related bronchiolitis obliterans. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:451-3.
19. Matsumoto K, Yamauchi T, Ichikawa M, Masuda Y, Ogawa K, Arai T, et al. Bronchiolitis obliterans in a patient with chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996;34:345-9.
20. Date H, Sano Y, Aoe M, Goto K, Tedoriya T, Sano S, et al. Living-donor lobar lung transplantation for bronchiolitis obliterans after Stevens-Johnson syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:389-91.