

# 윌슨병 환자에서 Penicillamine 복용 후 발생한 독성표피괴사용해증 1예

이윤임<sup>1</sup>, 이무열<sup>1</sup>, 박용태<sup>1</sup>, 박찬호<sup>1</sup>, 성준영<sup>2</sup>, 서호석<sup>2</sup>, 최승원<sup>1</sup>울산대학교 의과대학 울산대학교병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>피부과

## Penicillamine-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with Wilson disease

Yoon Im Lee<sup>1</sup>, Mu Yeol Lee<sup>1</sup>, Yong Tae Park<sup>1</sup>, Chan Ho Park<sup>1</sup>, Jun Young Sung<sup>2</sup>, Ho Seok Seo<sup>2</sup>, Seung Won Choi<sup>1</sup>Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Dermatology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is rare but life-threatening severe cutaneous adverse reaction, which is mostly induced by drugs. It characterized by widespread epidermal necrosis, resulting in bullae with sloughing and frequent involvement of the mucous membrane. Due to high mortality, management of patients requires prompt withdrawal of the causative drug, appropriate supportive care, and consideration of immune-modulating agents, such as intravenous immunoglobulin or corticosteroids. Wilson disease is an inherited disorder of copper transport that results in excessive accumulation of copper in the body. Copper chelation with penicillamine is an effective first line therapy in most patients. We present a 20-year-old man with Wilson disease who developed TEN following administration of penicillamine. He was successfully treated with systemic corticosteroid, intravenous immunoglobulin, and supportive management. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:302-305)

**Keywords:** Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Penicillamine

### 서 론

독성표피괴사용해증(toxic epidermal necrolysis, TEN)은 피부의 광범위한 괴사 및 박리와 함께 눈과 여러 장기의 점막 침범으로 심각한 합병증을 초래하여 사망률이 30%에 이르는 중증 질환으로 대부분 약물사용과 관련하여 발생한다.<sup>1)</sup> 발병과 관련된 약제로는 항경련제, sulfonamides, penicillin, allopurinol 및 비스테로이드성 항염제 등이 대표적이다.<sup>2,3)</sup> TEN 치료는 아직 정립되지 않았으나 원인약제의 즉각적인 중단과 탈락된 피부 및 점막의 보호와 국소 치료, 영양과 수분 및 전해질의 균형조절, 세균감염 등의 보존 치료와 합병증 예방이 근간을 이룬다.<sup>4)</sup> 그 외에도 corticosteroid, cyclophosphamide, 면역글로불린, 혈장교환술 등의 다양한 치료법이 시도되고 있으나 일부에서 아직 논란의 여지가 있다.<sup>1,4)</sup>

윌슨병(Wilson disease)은 선천성 구리 대사 장애로 섭취된 구리

가 체내에 침착되어 발생하는 유전질환이다. 치료는 작용기전에 따라 구리배출약제인 penicillamine, trientine이나 구리흡수억제제인 아연을 사용하는데, penicillamine은 오랫동안 윌슨병의 일차 약제로 널리 사용되고 있다.<sup>5)</sup> Penicillamine의 부작용은 다양하며 발열, 발진, 오심, 독성간염, 백혈구감소증 및 혈소판감소증 외에도 신염, 다발성근염, 천포창과 같은 자가면역질환을 일으킬 수 있다.<sup>6,7)</sup> 그러나 TEN이 발생하는 것은 매우 드물며 현재까지 국내 보고는 없다. 저자들은 윌슨병 치료로 penicillamine을 복용한 후 발생한 TEN 증례를 경험하였기에 보고한다.

### 증 례

**환자:** 남자, 20세

**주소:** 전신의 홍반성 구진, 수포, 피부탈락 및 점막궤양

**Correspondence to:** Seung Won Choi  
Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine,  
877 Bangeojinsunhwan-doro, Dong-gu, Ulsan 682-714, Korea  
Tel: +82-52-250-7029, Fax: +82-52-250-7048, E-mail: choisw@uuh.ulsan.kr  
Received: January 15, 2014 Revised: February 26, 2014 Accepted: March 13, 2014

© 2014 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/>).

**현병력:** 환자는 내원 1년 전 월슨병을 진단받은 후 trientine (Syprine, Aton Pharma, Lawrenceville, NJ, USA), carbidopa/levodopa (Sinemet, Merck Co., Whitehouse Station, NJ, USA), trihexyphenidyl (Trihexin, Tai-Guk Pharm, Seoul, Korea), baclofen (Baclan, YooYoung Pharm, Seoul, Korea), clonazepam (Rivotril, Roche, Basel, Switzerland)을 사용하며 치료하던 중 2주 전부터 trientine의 수급 문제로 penicillamine (Artamin, Ildong Pharm, Seoul, Korea) 1,000 mg/day으로 교체하여 투약을 시작하였다. 투여 1주일 후 미열, 피로감과 함께 가슴과 등에 가려움과 통증을 동반한 발진과 수포가 발생하였으며 이후 얼굴과 상하지로 번졌다. 또한 눈 주변의 부종과 결막 통증 및 충혈이 발생하였으며 입술, 구강 및 비강의 점막이 탈락되어 이에 따른 통증으로 음식물 섭취가 어려워졌다.

**과거력:** 알레르기질환이나 음식 및 약물알레르기 병력은 없었다.

**진찰 소견:** 입원 당시 급성병색으로 의식은 명료하였으며 혈압 130/85 mmHg, 맥박 수 98 beats/min, 호흡 수 24 breaths/min, 체온 38.4°C이었다. 전신의 피부에 홍반성 구진과 수포가 관찰되었고, Nikolsky 징후가 확인되었다(Fig. 1). 안과적 검사에서 결막의 미란과 결막염 소견을 보였고, 비강과 입술 및 구강 점막에는 궤양과 함께 가피가 관찰되었다. 침범된 피부 범위는 등 15%, 가슴과 배 10%, 안면 및 상하지 5%로 전체 체표면적의 30%에 해당하였다. 흉부 진찰에서 호흡음과 심음은 정상이었으며 복부에서 특이 소견은 없었다.

**검사 소견:** 혈액검사에서 백혈구 3,940/ $\mu$ L (중성구 78%, 호산구 3.6%), 혈색소 13.6 g/dL, 혈소판 101,000/ $\mu$ L이었다. 생화학검사는 혈당 109 mg/dL, 총단백 6.1 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 총빌리루빈 1.8 mg/dL, 총콜레스테롤 111 mg/dL, aspartate transaminase 280 U/L, alanine transaminase 273 U/L, alkaline phosphatase 376 IU/L, blood urea nitrogen (BUN) 18.5 mg/dL, creatinine 1.04 mg/dL,  $\text{HCO}_3^-$  23 mEq/L, ceruloplasmin < 4 mg/dL (기준치 16.2–35.6 mg/dL)이었다. 면역혈청검사 결과 hepatitis B surface antigen, hepatitis B surface antibody, antihepatitis C virus antibody 및 antihepatitis A virus IgM antibody는 모두 음성하였고, C-reactive protein은 0.4 mg/dL이었다. 혈액 및 소변, 객담 배양검사는 음성이었다.

**조직 소견:** 등의 피부에서 시행한 조직검사에서 표피기저세포의 액화변성과 괴사에 따른 표피하분리 및 림프구 침윤이 관찰되었다(Fig. 2).

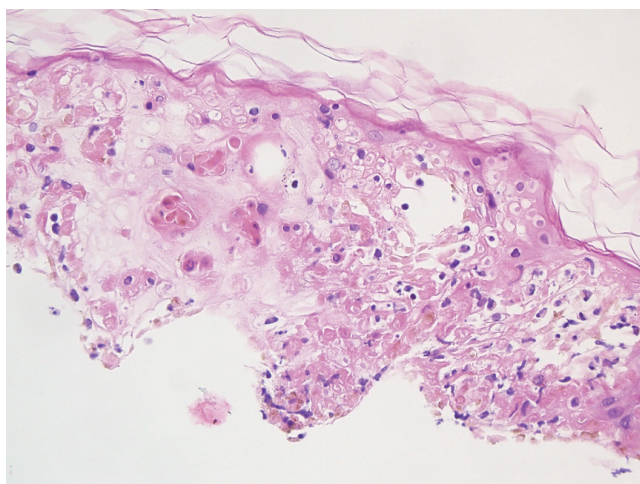
**치료 및 경과:** 병력 및 임상 양상을 통해 penicillamine에 의한 TEN으로 진단하였으며 월슨병의 다른 치료제의 사용은 유지하면서 penicillamine의 투여를 즉각 중단하였다. 수분과 전해질 보충 및 영양 상태를 교정하고, 수포가 발생된 부위의 피부소독 등의 보존적 치료와 함께 piprinhydrinate (Plakon, Yungjin Pharm, Seoul, Korea) 6 mg/day와 methylprednisolone (1 mg/kg/day)를 정맥투



**Fig. 1.** Widespread erythematous maculopapular eruption with bullae and epidermal detachment are showing on the back and neck.

여하였다. 치료 이후에도 수포의 범위가 점차 넓어지고 발열 및 표피탈락이 지속되어 3일째부터는 추가적으로 면역글로불린(1 g/kg/day)을 3일간 정맥주사하였다. 면역글로불린 투여 후 표피박리가 더 이상 진행하지 않았고 통증 및 발열이 점차 소실되는 양상을 보였다. 이후 보존적 치료를 계속하면서 methylprednisolone의 투여량을 점차 줄여서 2주 후에는 중단하였으며 피부 증상의 악화 혹은 재발 소견은 없었다. 환자는 입원 3주째에 피부 및 전신증상의 호전을 보여 퇴원하였다.





**Fig. 2.** Skin biopsy specimen reveals epidermal necrosis, necrotic keratinocytes, and subepidermal bullae with epidermal detachment from dermis (H&E, ×400).

## 고 찰

TEN은 피부의 발진, 수포형성, 괴사 및 박리를 일으키고 여러 점막을 침범하여 합병증을 유발하는 중증 피부질환이다. 대부분 약물에 의해 생기나 감염이나 백선, 자가면역질환 및 악성종양 등과 연관되어 나타날 수 있다.<sup>2,3)</sup> 증상은 약물에 노출된 후 1-3주에 시작하며 처음에는 통증을 동반한 홍반성 발진이 나타나서 수일에 걸쳐 전신으로 퍼지고, 이후 수포가 형성되어 피부의 괴사와 탈락을 일으킨다. 환자의 대부분은 점막을 침범하는데, 결막염이나 각막궤양을 일으키거나 구강궤양, 구내염 및 인후부 통증으로 음식물의 섭취가 어려워진다. 기관지와 식도점막을 침범하여 협착을 일으키며 항문이나 요도부 병변으로 배뇨장애를 초래한다. 심한 경우에는 신부전이 동반되며 이차감염에 따른 패혈증으로 사망하기도 한다.<sup>4,8)</sup>

TEN은 스티븐스 존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS)과는 근본적으로 같은 질환으로 간주하는데, 피부 및 점막의 침범 정도에 따라 정량적으로 구분하여 10% 미만을 침범하면 SJS, 30% 이상을 침범하는 경우 TEN, 10%-30%의 SJS/TEN 중첩증(overlap SJS/TEN)으로 분류한다.<sup>9)</sup> 본 환자는 등과 가슴 및 얼굴 등 전신 30%의 피부와 점막에 수포 및 박리가 나타나 TEN으로 분류되었다.

TEN의 발생 기전은 아직 명확하지 않으나 약물대사 결함으로 비정상적으로 생성된 대사산물이 각질형성세포에 직접 독성을 일으키거나 면역적 기전을 통해 발병할 것으로 추정된다. 각질형성세포 괴사와 관련된 기전으로 Fas 관련 세포자멸사(apoptosis) 가설이 있는데, 이는 각질형성세포 표면에서 Fas (CD95)에 의해 매개되는 세포자멸사가 과도하게 일어나 피부괴사가 발생하는 것으로 추정하는데, 실제로 TEN 환자에서 Fas ligand (FasL)가 높은 농도로 존재하는 것이 관찰된다.<sup>10)</sup> 그 외에도 granulysin 매개 세포자멸사

와 각질형성세포에서 형성되는 활성산소(reactive oxygen species) 관련설 등이 병인에 대한 가설로 제기되고 있다.<sup>4)</sup>

치료는 원인약제를 중단하고, 전해질과 영양 및 수분 균형을 맞추고, 점막과 피부 병변을 관리하여 합병증과 이차 세균감염을 예방하는 것이 근간을 이룬다. 그 외에 corticosteroid, cyclophosphamide, 면역글로불린, 항종양괴사인자(tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor), 혈장교환술 등이 다양하게 시도되고 있으나 아직은 정립된 치료방법이 없다. 특히 corticosteroid의 전신적 투여에 대해서는 논란이 많은데 발병초기에 투여하면 염증을 감소시켜 병의 진행을 억제시킨다는 의견이 있는 반면, 오히려 상처의 회복을 지연시키고 감염의 위험성을 증가하여 사망률을 높인다는 보고가 있다.<sup>4)</sup> 본 증례에서도 사용한 면역글로불린은 각질형성세포에서 발현되는 Fas와 FasL의 상호작용을 억제하여 세포자멸사를 막아 괴사된 표피가 수포로 되는 것을 방지할 것이라는 가정하에 사용하였으며, 투여 후 임상적 호전을 보였다는 연구들이 다수 보고되고 있다.<sup>11,12)</sup>

TEN이나 SJS의 예후를 평가하기 위한 지표로는 SCORTEN (SCoRe of Toxic Epidermal Necrosis) score가 사용된다.<sup>13)</sup> 이는 나이(>40세), 맥박 수(>120 beats/min), 악성종양의 유무, 초기의 표피박리(>10%), BUN (>28 mg/dL), 혈당 (>252 mg/dL), 혈중 HCO<sub>3</sub> (<20 mEq/L)의 7개 항목을 평가하여 점수화시킨 것으로 점수가 높을수록 사망률이 증가하는데, 본 증례의 score는 1로서 예측 사망률은 3.2%였다.

월슨병은 선천성 구리 대사 장애로 섭취된 구리가 간, 뇌, 각막, 신장 및 적혈구에 침착하여 다양한 임상 증상을 나타내는 유전질환이다. 치료는 기전에 따라 penicillamine, trientine, tetrathiomolybdate와 같은 구리배출제나 구리흡수억제제를 사용한다.<sup>5,14)</sup> Penicillamine은 구리와 결합하여 소변으로 배출시키는 약제로 오래 전부터 가장 많이 월슨병 치료제로 사용되었으나, 최근에는 약제의 심각한 부작용에 대한 우려로 일차 치료로는 사용하지 않는 경향이 있다.<sup>5)</sup> Penicillamine의 부작용은 매우 다양하여서 발열, 탈모, 발진, 오심, 미각 변화, 위장관 장애와 같은 가벼운 증상에서 재생불량성빈혈, 혈소판감소증과 같은 혈액학적 이상과 신증후군, 전신홍반루푸스, 천포창, 다발성근염, 근무력증, Goodpasture 증후군 등의 자가면역질환이 보고된 적이 있으나 TEN 발생은 극히 드물어 아직 국내에서 보고된 바 없다.<sup>6,15)</sup> 비록 빈도는 극히 낮지만 TEN과 같은 심각한 합병증도 야기할 수 있으므로 penicillamine 투여 시에는 반드시 부작용 발생 여부를 확인하고 신중하게 사용해야 할 것으로 생각하여 이를 보고한다.

## REFERENCES

- Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol 2007;56:181-200.

2. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
3. 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.
4. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:995-1003.
5. Seo JK. Wilson disease: an update. *Korean J Hepatol* 2006;12:333-63.
6. Levy RS, Fisher M, Alter JN. Penicillamine: review and cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:548-58.
7. Ishak R, Abbas O. Penicillamine revisited: historic overview and review of the clinical uses and cutaneous adverse effects. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14:223-33.
8. 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.
9. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
10. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
11. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003;162:1515-20.
12. Trent J, Halem M, French LE, Kerdel F. Toxic epidermal necrolysis and intravenous immunoglobulin: a review. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25:91-3.
13. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
14. Roberts EA, Schilsky ML; Division of Gastroenterology and Nutrition, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-92.
15. Greer KE, Askew FC, Richardson DR. Skin lesions induced by penicillamine. Occurrence in a patient with hepatolenticular degeneration (Wilson Disease). *Arch Dermatol* 1976;112:1267-9.