

Pravastatin에 의한 스티븐스-존슨증후군 1예

유지은, 최영환, 정지웅, 조규만, 고영일

전남대학교 의과대학 전남대학교병원 내과

Pravastatin-induced Stevens-Johnson syndrome

Ji Eun Yu, Young Hwan Choi, Jung Jeong, Kyu Man Cho, Young-Il Koh

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Stevens-Johnson syndrome (SJS) manifests with severe cutaneous reactions, most commonly triggered by medications, which are characterized by fever and mucocutaneous lesions leading to necrosis and sloughing of the epidermis. To our knowledge, pravastatin-induced SJS has not yet been reported. Here, we describe a case of SJS due to pravastatin, which was diagnosed by a patch test. A 70-year-old woman presented with maculopapular skin rashes, which developed 2 weeks after medication of bisoprolol, amlodipine, pravastatin, spironolactone, and indobufene for cardiac problems. Various bullous-erosive mucocutaneous lesions occupied less than 10% of the total body surface area. Painful oropharyngeal mucous membrane lesions were observed. The vermilion border of the lips became denuded and developed serosanguinous crusts. With the drug withdrawal and the use of systemic corticosteroids, her manifestations resolved. Drug patch tests with bisoprolol, amlodipine, pravastatin, spironolactone, and indobufene were performed, resulting in a positive reaction to pravastatin, but not to the other drugs. To the best of our knowledge, this is the first case of pravastatin-induced SJS. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:446-448)

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, Pravastatin, Patch test

서론

스티븐스-존슨증후군은 괴사, 표피 박리로 진행되는 피부점막 병변이 특징적인 중증피부유해반응으로 주로 약물에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 특히 sulfa 항생제, barbiturates, phenytoin, carbamazepine과 같은 항경련제, 비스테로이드항염증제, allopurinol 등의 약물이 스티븐스-존슨증후군을 잘 일으키는 것으로 보고되어 있다. Pravastatin에 의한 스티븐스-존슨증후군 증례를 경험하고 첩포검사를 통해 확진하여 보고하고자 한다.

증례

환자: 70세, 여자

주소: 피부 발진과 발열

현병력: 환자는 최근 대동맥판 역류와 심부전을 진단받고 biso-

prolol (Concor, Merck Pharm., Seoul, Korea), amlodipine (Norvasc, Pfizer Pharm., Seoul, Korea), pravastatin (Prastan, Yung Jin Pharm., Seoul, Korea), spironolactone (Aldactone, Pfizer Pharm.), indobufene (Ibustrin, IL Dong Pharm, Seoul, Korea)을 복용하였다. 약물 복용 2주 후 전신에 반점구진성 피부 발진이 발생하였고, 그로부터 5일 후 다양한 형태의 수포성 및 미란성 피부점막병변과 발열이 발생하여 내원하였다.

과거력: 특이 사항 없음

알레르기 병력: 없음

가족력: 특이 사항 없음

활력징후: 혈압 130/80 mmHg, 심박 수 분당 80회, 호흡 수 분당 18회, 체온 37.0°C

신체 소견: 전신 피부에 반점구진성 병변과 수포성 병변이 관찰되었고, 표피 박리가 체표면적의 10% 미만에서 관찰되었다. 구인두 점막에서는 통증이 있는 미란성 병변이 관찰되었으며, 입술의 ver-

Correspondence to: Young-Il Koh  <http://orcid.org/0000-0002-5100-9473>
Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: +82-62-220-6580, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: yikoh@chonnam.ac.kr
Received: April 1, 2015 Revised: October 4, 2015 Accepted: October 6, 2015

© 2015 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/>).



Fig. 1. Vermilion border of the lips became denuded and developed crusts.

million border가 장액혈액상의 가피로 덮여 있는 것이 관찰되었다 (Fig. 1).

검사 소견: 혈액검사에서 백혈구 10,500/mm³ (중성구 55.2%, 림프구 26%, 호산구 3.3%), 혈색소 12.7 g/dL, 혈소판 199,000/mm³이었고, 말초혈액도말검사에서 비정형림프구가 6%로 관찰되었다. C-반응단백, 간기능검사, 신기능검사는 모두 정상하였고, 흉부 X-선 검사에서도 심비대 외 특이 소견은 없었다. 피부조직검사에서서는 표피 괴사와 정도의 혈관 주위 림프구성 염증 소견을 보였다.

진단 및 치료: 약물유발성 스티븐스-존슨증후군으로 진단하고, 약물 복용을 중단하였으나 피부병변이 악화되어 methylprednisolone (1 mg/kg/day)을 5일간 투여하였으며, 피부병변이 호전되는 것을 관찰하면서 4주에 걸쳐 감량하여 중단하였다.

철폐검사: 8주 후 bisoprolol, amlodipine, pravastatin, spironolactone, indobufene으로 철폐검사를 시행하였다. 1:100, 1:10, 1:1의 약물 농도로 검사를 시행하였고, 48시간 후 판독하였다. 그 결과 pravastatin에 대하여 양성반응을 보였고, bisoprolol, amlodipine, spironolactone, indobufene에 대해서는 음성반응을 보였다(Fig. 2). Pravastatin에 대한 반응을 International Contact Dermatitis Research Group¹에 따라 1:100 농도에서는 1+ 발적, 1:10 과 1:1 농도에서는 2+ 부종과 구진으로 평가하였다.

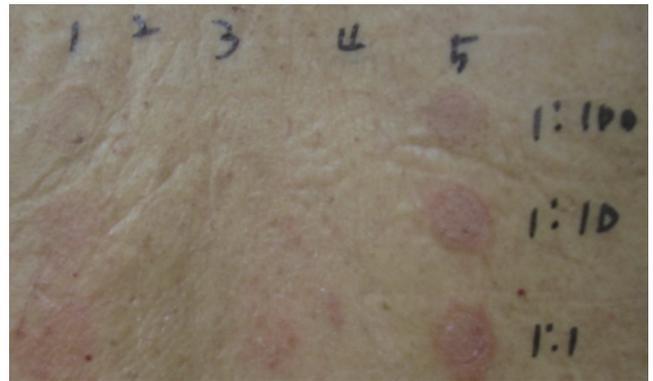


Fig. 2. Results of patch tests with spironolactone (1), bisoprolol (2), indobufene (3), amlodipine (4), and pravastatin (5) at the concentration of 1:100, 1:10, and 1:1 dilutions. 1:1 dilution denotes 25 mg/mL for spironolactone, 2.5 mg/mL for bisoprolol, 200 mg/mL for indobufene, 10 mg/mL for amlodipine, and 5 mg/mL for pravastatin.

고 찰

스티븐스-존슨증후군에 전형적인 피부점막병변을 보이고, 약물 복용과 피부점막병변의 발생 사이에 적절한 시간적 인과관계를 보여, 약물유발성 스티븐스-존슨증후군으로 진단하였다. 스티븐스-존슨증후군은 일반적으로 약물 복용 1-3주 후에 발생하는 것으로 알려져 있으며, 입술 vermilion border의 장액혈액상 가피병변은 스티븐스-존슨증후군의 특징적인 병변이다.²

말초혈액도말검사에서 비정형림프구가 관찰되었는데, 이는 스티븐스-존슨증후군보다는 drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군에서 자주 관찰되는 소견이다.³ 그러나 혈액 호산구증가증 및 내부 장기 침범 등의 DRESS 증후군에 합당한 다른 소견은 보이지 않아 스티븐스-존슨증후군으로 진단할 수 있었다. Wolf 등⁴이 보고한 lamotrigine에 의한 스티븐스-존슨증후군 증례에서도 말초혈액 내 비정형림프구가 관찰된 바 있다.

본 증례에서는 철폐검사를 통해 pravastatin이 원인 약물임을 증명하였다. 스티븐스-존슨증후군은 T 세포 매개 과민반응에 의해 발생하는 IV형 과민반응 질환으로, 철폐검사는 민감도는 낮으나 원인 약물을 찾는 데 유용한 검사이다.⁵ 또한 철폐검사에서 양성을 보인 것은 pravastatin이 T 세포 매개 과민반응을 통해 스티븐스-존슨증후군을 유발하였음을 의미한다.

Statin은 고지혈증, 심뇌혈관질환에 널리 사용되는 약물로 횡문근융해증, 간염, 신부전, 인지 장애, 여성유방, 흉반낭창,⁶ 수포농포발진⁷ 등의 다양한 약물유해반응을 유발하는 것으로 알려져 있다. Statin에 의한 IV형 과민반응 중증피부유해반응은 드물게 보고되어 있으며, Petrou 등⁸이 simvastatin에 의한 독성표피괴사증후군을 보고하였고, Gressier 등⁹이 atorvastatin에 의한 DRESS 증후군을

보고한 바 있다. 임상 의사는 statin 약물에 의해 증대한 IV형 과민반응 약물 알레르기 질환이 발생할 수 있음을 숙지해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Fregert S; International Contact Dermatitis Research Group; North American Contact Dermatitis Group. Manual of contact dermatitis. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard Publishers, 1981.
2. Peters AT, Peters NT. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. In: Grammer LC, Greenberger PA, editors. *Patterson's allergic diseases*. 7th ed. 2009:232-35.
3. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003;206:353-6.
4. Wolf R, Davidovici B, Matz H, Mahlab K, Orion E, Sthoeger ZM. Drug Rash with eosinophilia and systemic symptoms versus Stevens-Johnson Syndrome: a case that indicates a stumbling block in the current classification. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:308-10.
5. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet 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.
6. Hydzik P, Szpak D. Side effects of the HMG-CoA reductase inhibitors (statins). Lupus erythematosus induced by Atorvastatin therapy. *Przegl Lek* 2011;68:495-8.
7. Adams AE, Bobrove AM, Gilliam AC. Statins and "chameleon-like" cutaneous eruptions: simvastatin-induced acral cutaneous vesiculobullous and pustular eruption in a 70-year-old man. *J Cutan Med Surg* 2010;14:207-11.
8. Petrou E, Karali V, Papadakis E. Simvastatin-induced toxic epidermal necrolysis. *J Acute Dis* 2014;335-6.
9. Gressier L, Pruvost-Balland C, Dubertret L, Viguier M. Atorvastatin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:50-3.