

## 악성림프종 환자에서 고용량 Cytosine Arabinoside 사용 후 발생한 스티븐스존슨증후군 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 종양내과

안지원 · 이명아 · 고윤호 · 남성민 · 정문경 · 문수진 · 강진형 · 홍영선 · 이경식

### A Case of High Dose Cytosine Arabinoside Induced Stevens-Johnson Syndrome in a Patient with Malignant Lymphoma

Ji-Won An, M.D., Myung-Ah Lee, M.D., Yoon Ho Ko, M.D., Sung-Min Nam, M.D.,  
Mun-Kyung Chung, M.D., Su-Jin Moon, M.D., Jin-Hyoung Kang, M.D.,  
Young-Seon Hong, M.D. and Kyung-Shik Lee, M.D.

Division of Oncology, Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Many chemotherapeutic agents induce variable cutaneous adverse reactions. Among the side effects, Stevens-Johnson syndrome is rare, but a fatal complication. There are two prior reports of cytosine arabinoside (ARA-C) induced toxic epidermal necrolysis, which is considered in the continuum of Stevens-Johnson syndrome. The prior cases were female patients under 16 years old with acute lymphocytic leukemia. We treated a 77-year-old man with recurrent mantle cell lymphoma who developed Stevens-Johnson syndrome after high dose ARA-C therapy. This is the first case of ARA-C induced Stevens-Johnson syndrome in Korea. (*Korean J Hematol* 2007;42:292-295.)

**Key Words:** Stevens-Johnson syndrome, Cytosine arabinoside, Lymphoma

#### 서 론

항암화학요법 후 일어나는 피부 부작용들은 흔하지만 중대한 합병증을 동반하는 경우는 드물며 치료를 요하지 않는 가벼운 증상들이 대부분이다. 주된 증상은 발진, 탈모증, 수족 증후군 등으로 나타나며 특별한 치료가 필요 없는 경우가 많다.<sup>1)</sup> 그러나 스티븐스존슨증후군은 드물게 나타나는 치명적인 피부 부작용으로 사망률은 1~5%에 이른다.<sup>2)</sup> 현재까지 cytosine arabinoside (ARA-C)를 비롯한 몇몇 항암제에 의한 스티븐스존슨증후군이 보고되었다. 특히 ARA-C에 의한 스

티븐스존슨증후군은 2중례 모두 치료에 반응하지 않고 증상이 악화되어 사망하였다.<sup>3,4)</sup> 국내에서는 항암제의 피부 부작용으로 나타난 스티븐스존슨증후군은 아직 보고되지 않았다. 저자들은 ARA-C에 의해 발생한 스티븐스존슨증후군 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

**환 자:** 이○○, 77세, 남자

**주 소:** 5일 전부터 발생한 자반증 및 점출혈을 동반한 홍반

접수 : 2006년 11월 10일, 수정 : 2006년 12월 28일

승인 : 2007년 5월 14일

교신저자 : 홍영선, 서울시 서초구 반포동 505

☎ 137-040, 가톨릭대학교 강남성모병원 내과

Tel: 02-590-1422, Fax: 02-599-3589

E-mail: y331@catholic.ac.kr

Correspondence to : Young-Seon Hong, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea

Tel: +82-2-590-1422, Fax: +82-2-599-3589

E-mail: y331@catholic.ac.kr

**과거력, 가족력 및 복용력:** 특이 병력 없음.

**현병력:** 환자는 4년 전 외투층세포림프종(mantle zone cell lymphoma, stage IIIB)으로 진단받고, 6차례 Rituximab-CHOP (Rituximab 375/m<sup>2</sup> D1, Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> D1, Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> D1, Vincristine 1.4mg/m<sup>2</sup> D1, Prednisone 100mg/m<sup>2</sup> D1-5) 항암 화학요법 후 완전 관해되어 외래에서 경과를 관찰하던 중, 내원 4주 전 림프종이 재발하였다. 구제항암화학요법으로 DHAP (Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> D1, ARA-C 2,000 mg/m<sup>2</sup> bid D2, Dexamethasone 40gm D1-4) 시행 받았고, 15일째, 양측 하지에 자반증 및 점출혈을 동반한 홍반성 병변이 발생하였다. 스테로이드 연고를 도포하였으나 증상의 호전이 없었고, 소양감이 악화되면서



**Fig. 1.** Erythematous skin lesion with multiple petechia was shown in the patient's back. Single vesicle was also noted.

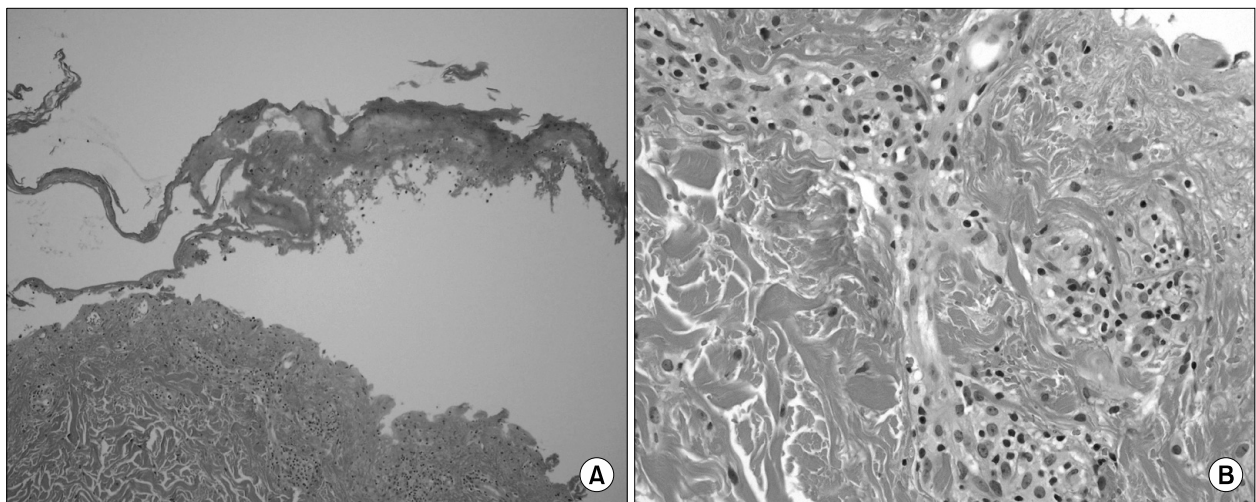
점차 원위부에서 근위부로 퍼져나가는 양상을 보여 입 원하였다.

**신체검사소견:** 내원 당시 혈압은 70mmHg/50mmHg였고, 맥박수는 분당 82회, 체온은 38.4°C로 급성 병색 소견을 보이고 있었다. 얼굴을 제외한 두경부, 흉부, 복부 및 양쪽 사지에 점출혈 및 자반을 동반한 홍반이 있었으며 등에는 수포가 단발성으로 관찰되었다(Fig. 1).

**혈액검사소견:** 말초혈액검사에서 백혈구 930/mm<sup>3</sup> (분엽호중구 73.6%, 림프구 24.2%, 단핵구 1.1%, 호산구 1.1%), 혈색소 9.3g/dL, 혈소판 47,000/mm<sup>3</sup>였다. 혈청 생화학검사에서 BUN 55mg/dL, 크레아티닌 1.69 mg/dL였고, 총단백 4.5g/dL, 알부민 2.63g/dL, AST 93 U/L, ALT 35IU/L, 총빌리루빈 0.7mg/dL, 직접빌리루빈 0.2mg/dL, alkaline phosphatase 349IU/L, LDH 1245IU/L, 칼슘 7.7mg/dL, 인 3.8mg/dL, 혈청 전해질은 나트륨 128mmol/L, 포타슘 3.9mmol/L였다.

**조직학적소견:** 진단을 위해 등에서 시행한 피부 조직 검사결과, 표피에서는 표피하물집(subepidermal blister)이 형성되면서 표피 괴사가 일어나고 있었다. 진피에서는 림프구의 혈관주위침윤(perivascular lymphocytic infiltration)과 함께 혈관 밖 유출이 보이고 있어 스티븐스존슨증후군으로 진단하였다(Fig. 2).

**치료 및 경과:** 환자는 내원 당시 호중구감소증을 동반한 발열이 있었고 저혈압 상태였으므로 항생제 및 수축촉진제로 치료를 시작하면서 스티븐스존슨증후군에 대해서는 methylprednisolone을 2mg/kg로 처방하였다. 내원 2일째 피부 병변이 변화하여 하지 말단에서부



**Fig. 2.** (A) The epidermis of skin biopsy shows subepidermal blister formation with scattered apoptotic keratinocytes (H&E ×100). (B) The dermis of skin biopsy shows mild perivascular lymphohistocytic infiltration with mild erythrocyte extravasation (H&E, ×200).



**Fig. 3.** Skin lesion including erythematous change with multiple petechia extended to the patient's face.

터는 표피가 벗겨지기 시작하면서 호전을 보였으나, 상지에서는 여러 개의 소포(vesicle)가 나타났다. 또한 병변이 얼굴 쪽으로 진행하여 상지 및 얼굴에 소양감 및 통증을 호소하였다(Fig. 3). 내원 4일째 하지의 병변은 색소 침착만 남은 상태로 소양감 및 통증도 거의 사라졌으며 상지에서도 표피가 벗겨지기 시작하였다(Fig. 4). 내원 6일째 구강 점막 안에 NCI-CTC (National cancer institute-common toxicity criteria) 기준으로 독성 3등급의 점막염증이 생겨 가벼운 접촉에도 출혈을 보였으나 얼굴의 병변은 표피가 벗겨지기 시작하면서 통증이 줄어든 상태였다. 내원 9일째 상지 및 하지의 피부 병변은 거의 사라졌으며 구강 점막 안의 염증도 많이 가라앉아 출혈 경향은 더 이상 보이지 않았다. 또한 흉부, 두경부 및 얼굴에 발생했던 피부 병변도 호전되어 가는 양상이었으며 환자의 불편감도 거의 사라져 스테로이드의 용량을 감량하기 시작하였다. 본 환자에서는 스티븐스존슨증후군을 일으킬만한 피부 감염 소견은 관찰되지 않았으며 조직검사와 배양검사에서도 감염의 특이소견이 없었고, 스티븐스존슨증후군을 일으킨다고 알려진 숄폰아미드(sulfonamide)를 포함하는 항생제, 항경련제, 비스테로이드성 진통 소염제, 알로퓨리놀(allopurinol) 등은 복용하고 있지 않았기 때문에 ARA-C에 의한 피부 독성으로 발생한 스티븐스존슨증후군으로 진단하였다. 그 후 환자의 피부 병변은 계속하여 호전되었으나 악성 림프종의 악화로 경과 관찰하던 중 사망하였다.

## 고 찰

항암화학요법 후 피부에 대한 부작용은 자주 일어나



**Fig. 4.** After the treatment with IV steroid, skin lesion of the lower extremities was desquamated and improved.

며 주된 부작용으로는 발진, 탈모증, 수족 증후군, 색소 침착, 손톱 변화 등이 있다.<sup>1)</sup> 특히 본 증례에서 사용한 고용량의 ARA-C ( $2\sim 3\text{g/m}^2$ ) 사용 후에는 절반 가까운 환자(45.3%)들이 피부 부작용을 호소하는데 주로 발진의 형태로 나타난다.<sup>5)</sup> 이러한 피부 발진은 항암화학요법 후 3~20일 사이에 일어나며 피부 병변 발생 후 2주안에 저절로 사라지는 것이 대부분이다.<sup>6)</sup>

스티븐스존슨증후군은 피부의 각질형성세포가 죽으면서 상피 밑 부분의 박리가 일어나는 수포 질환으로, 다형 홍반, 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis) 등도 현재는 같은 질환의 한 스펙트럼으로 보고 있다. 전구 증상으로는 발열과 불쾌감 등의 비특이적인 증상이 있으며 급격히 발생하여 대개 얼굴, 목, 턱, 흉부 등에 반점상, 혹은 홍역상 발진으로 시작하여 사지 및 다른 신체 부위로 급격히 퍼져간다. 아직 명확한 발병 기전은 밝혀지지 않았으나 현재 Fas-FasL 상호작용과 세포상해성T세포(cytotoxic T cell)가 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 주로 감염이나 약물에 의해서 일어나며 자주 보고되는 약물로는 숄폰아미드(Sulfonamide) 계열의 항생제, 항경련제, 비스테로이드소염제 (NSAIDs), 알로퓨리놀 등이 있다.<sup>7)</sup> 예후는 불량하여 스티븐스존슨증후군은 1~5%, 독성표피괴사용해의 경우에는 30~35%의 사망률을 보인다. 치료로는 아직 논란의 여지가 있지만 고용량( $1\sim 2\text{mg/kg}$ )의 methylprednisolone 점적주사가 추천되며, 현재 면역글로블린 정맥주사, 시클로스포린(cyclosporine) 등이 새로운 치료제로 등장하고 있다.<sup>8)</sup>

항암제의 부작용으로 나타난 스티븐스존슨증후군과 독성표피괴사용해는 현재 10여 건의 증례가 보고되었고 그중 가장 많이 보고된 것은 methotrexate로 인한

것이며, 그 외 ARA-C, thalidomide, 2-chlorodeoxyadenosine, chlorambucil, doxorubicin, imatinib, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine에 대한 보고들이 있다.<sup>3,4,9-13)</sup> ARA-C로 인해 발생한 독성표피괴사증후군에 대한 보고는 현재 2예가 있으며, 모두 소아 급성림프성백혈병 환자에 있어서 1998년과 2001년에 각각 브라질과 터키에서 보고 되었다. 2예 모두에서 면역글로블린 정맥주사를 사용하여 치료하였으나 증상의 호전이 없었으며 결국 피부 병변의 감염으로 인한 패혈증으로 사망하였다.

본 증례는 ARA-C에 의한 스티븐스존슨증후군으로 국내에서 처음 보고된 예로 임상소견과 조직 검사 결과 스티븐스존슨증후군으로 진단되었으며, 고용량의 스테로이드 정맥주사에 좋은 반응을 보였다. 고용량의 ARA-C 항암화학치료 후 스테로이드 도포에 반응하지 않는 발진이 발생하였을 경우 스티븐스존슨증후군을 감별해야 하며 고용량의 스테로이드 정맥주사를 시도해 볼 것을 고려해야겠다.

## 요 약

ARA-C에 의한 피부 부작용으로 나타나는 스티븐스존슨증후군은 드물지만 사망률이 높은 심각한 질환이다. 현재까지 보고된 ARA-C에 의한 스티븐스존슨증후군, 또는 독성표피괴사증후군은 적절한 치료에도 불구하고 증상 악화로 사망하였다. 본 증례에서 저자들은 국내에서 처음으로 스테로이드 점적 주사로 증상 호전을 보인, ARA-C에 의한 스티븐스존슨증후군을 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. Clinical oncology. 3rd ed. Pennsylvania, USA: Elsevier, 2004:793-816.
- 2) Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994;331:1272-85.
- 3) Ozkan A, Apak H, Celkan T, Yuksel L, Yildiz I.

Toxic epidermal necrolysis after the use of high-dose cytosine arabinoside. Pediatr Dermatol 2001;18:38-40.

- 4) Figueiredo MS, Yamamoto M, Kerbaux J. Toxic epidermal necrolysis after the use of intermediate dose of cytosine arabinoside. Rev Assoc Med Bras 1998;44:53-5.
- 5) Graves T, Hooks MA. Drug-induced toxicities associated with high-dose cytosine arabinoside infusions. Pharmacotherapy 1989;9:23-8.
- 6) Cetkovsk P, Pizinger K, Cetkovsk P. High-dose cytosine arabinoside-induced cutaneous reactions. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:481-5.
- 7) Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:272-80.
- 8) Hynes AY, Kafkala C, Daoud YJ, Foster CS. Controversy in the use of high-dose systemic steroids in the acute care of patients with Stevens-Johnson syndrome. Int Ophthalmol Clin 2005;45:25-48.
- 9) Severino G, Chillotti C, De Lisa R, Del Zompo M, Ardaur R. Adverse reactions during imatinib and lansoprazole treatment in gastrointestinal stromal tumors. Ann Pharmacother 2005;39:162-4.
- 10) Hsiao LT, Chung HM, Lin JT, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report. Br J Haematol 2002;117:620-2.
- 11) Hiraki A, Aoe K, Murakami T, Maeda T, Eda R, Takeyama H. Stevens-Johnson syndrome induced by paclitaxel in a patient with squamous cell carcinoma of the lung: a case report. Anticancer Res 2004;24:1135-7.
- 12) Moissidus C, Mobus V. Erythema multiforme major following docetaxel. Arch Gynecol Obstet 2005;271:267-9.
- 13) Sommers KR, Kong KM, Bui DT, Fruehauf JP, Holcombe RF. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a patient receiving concurrent radiation and gemcitabine. Anticancer Drugs 2003;14:659-62.