

베체트 증후군 환자에서 Dapsone에 의해 발생한 중증의 DRESS 증후군 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 원광대학교 의과대학 내과학교실², 신경외과학교실³

이창훈¹ · 장성조³ · 오성렬² · 김현정² · 이명수²

= Abstract =

A Case of Fatal DRESS Syndrome Caused by Dapsone in a Patient with Behcet's Syndrome

Chang Hoon Lee¹, Sung Jo Jang³, Seong Rheol Oh², Hyun Jung Kim², Myeung Su Lee²

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Seoul¹,
Seoul, Department of Internal Medicine² and Neurosurgery³ College of Medicine,
Wonkwang University Iksan, Korea*

Dapsone has been used for several dermatological conditions such as immunobullous disease and ulcerative vasculitis. Dapsone is very useful drug for treating the mucocutaneous manifestations of Behcet's disease. The widely recognized side effects of dapsone are headache, methemoglobinemia and hemolysis. The severer, but rarer side effect of dapsone is known as dapsone hypersensitivity syndrome, which consists of exfoliative dermatitis, hepatitis, lymphadenopathy and hemolytic anemia. When this is associated with eosinophilia, we can diagnose and treat this drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). DRESS is a syndrome of fever, rash, and internal organ involvement that's secondary to administering the offending medication. We describe here a 47-year-old woman who was hospitalized with fever, skin rash, hemolytic anemia, lymphadenopathy, eosinophilia, pleural effusion and life threatening hepatitis, which could lead to hepatic failure, within three weeks of starting of dapsone therapy for controlling her oral and genital ulcers. We diagnosed the woman as suffering with DRESS syndrome and we started treatment with corticosteroid. Three weeks after starting therapy, her symptoms almost completely resolved and she was discharged.

Key Words: DRESS, Drug hypersensitivity syndrome, Dapsone, Behcet disease

< 접수일 : 2009년 5월 30일, 수정일 : 2009년 7월 16일, 심사통과일 : 2009년 7월 20일 >

※통신저자 : 이 명 수

전북 익산시 신용동
원광대학교병원 내과

Tel : 063) 855-2670, Fax : 063) 850-2025, E-mail : ckhlms@hanmail.net

이 논문은 2007학년도 원광대학교 교비 지원에 의해서 연구되었음.

서 론

Dapsone (4,4'-Diaminodiphenylsulphone)은 sulfone계의 유도체중 가장 간단한 구조의 약물로 1943년 Fa-get이 나병환자에게 처음으로 사용한 이래 지금까지 나병 환자의 치료제 뿐 아니라 우수한 항염 작용과 항 기생충 작용이 있어 감염, 면역질환, 과민성 질환 등에 광범위하게 사용되어지고 있다. 피부과 영역에서는 나병을 포함하여 수포성 피부질환과 헤르페스 양 피부염 치료에 사용되어지고있고, 류마티스 질환 영역에서는 주로 베체트병의 피부 점막 병변에 효과적이며 재발성 피부 혈관염의 치료에 사용되어 지고 있다. Dapsone은 여러가지 부작용을 나타낼 수 있는데 비교적 흔한 부작용인 쇠약감, 두통, methemoglobin 혈증, 용혈과 더불어, 드물지만 약물 과민 증후군(Drug hypersensitivity syndrome, DHS)의 일종인 일명 dapsone 증후군 이라는 치명적인 과민 반응을 유발할 수 있다 (1). 1949년 Lowe와 Smith가 나병 환자에서 dapsone을 사용한 후 발생한 박탈성 피부염을 보고하면서 처음으로 dapsone에 의한 과민반응 증후군을 기술하였으며 (2) Millikan과 Harrel이 처음으로 담즙 정체형 황달을 보고한 이후 sulfone 증후군 또는 dapsone 증후군으로 보고된바 있다 (3). Dapsone 증후군은 전체 투약자 중 0.5%에서 발생하며 고열, 간염, 박탈성 피부염, 림프절 종대, 용혈성 빈혈 등으로 발현할 수 있는데 이런 현상이 원인 약물에 의한 반응임을 조기에 인지하고 원인 약물 중단과 함께 적절한 치료를 하지 않으면 사망에 이를 수 있다. Dapsone에 의한 치명적인 과민반응 중에 호산구증가증이 동반되면서 전신 장기의 침범이 주된 반응으로 나타나는 경우를 DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군이라고 하는데 대부분 약물 사용 3~6주 이후에 잘 발생한다. 국내에서 피부과 질환을 치료하던 중 dapsone에 의해 발생한 dapsone 증후군 2예가 보고되었는데 피부 발진, 고열, 피부 발진, 약간의 호산구 증가가 관찰되었으나 치명적이지 않고 치료 후 호전을 보였 다 (4).

저자들은 베체트 증후군으로 진단 받고 점막 병변의 치료를 위하여 3주간 dapsone 사용 후 고열과 함

께 전신에 발진이 발생하면서 호산구의 증가와 더불어 홍맥염, 림프절 종대가 동반되고 간수치가 상승된 환자에서 전격성 간염으로 진행되어 간이식을 고려했던 dapsone에 의한 치명적인 DRESS 증후군 증례를 경험하고 치료하였기에 문헌 고찰과 함께 보고 하는 바이다.

증 례

환 자: 47세 여자

주 소: 전신 쇠약

현병력: 3개월 전 구강 궤양과 성기 궤양, 홍반성 결절, pathergy test양성 등으로 베체트 증후군으로 진단 받고 저용량의 스테로이드와 콜키신 등으로 치료받던 중 구강 점막 증상 및 피부 증상의 호전이 없어 내원 3주전부터 dapsone 100 mg을 추가로 처방 받고 복용하였다. 고열과 피부 발진, 전신 쇠약감이 있어 내원하여 간효소 수치의 현저한 상승이 있어 간담도 내과에 입원 치료 받던 중 간 효소 수치의 지속적인 상승과 의식저하, 쇠약감이 심해져서 간이식 고려 중 본과에 의뢰되었다.

과거력: 특이사항 없었다.

신체 검사: 내원 당시 혈압 110/60 mmHg, 맥박수 분당 98회, 호흡수 분당 20회. 체온은 39.2°C였다. 의식은 기면 상태였으며 급성 병색을 보였다. 결막은 창백하였고 공막에 황달 소견이 관찰되었다. 구강 점막은 벗겨져 있었고 출혈이 동반되었으며 경부 양측에 1 cm가량 크기의 림프절들이 다발성으로 촉진되었다. 흉부 청진 상 우하부 폐야의 호흡음이 감소되었으며 심 잡음은 청취 되지 않았다. 복부 진찰에서 우상복부에서 비후된 간이 촉진되었고 압통이 있었다. 전신 피부에 홍반성 발진이 관찰되었다 (그림 1).

검사실 소견: 말초 혈액 검사 상 백혈구 10,100/mm³ (과립구 50.2%, 림프구 20.9%, 호산구 15.2%), 혈색소 7.7 g/dL, 혈소판 64,000/mm³, 망상 적혈구가 5% 관찰되었고 말초 혈액 도말 검사 상 anisocytosis와 poikilocytosis가 보였으며, 적혈구 침강 속도 120 mm/hr, C-반응단백 107 mg/dL (0~5 mg/dL) 이었으며, 생화학적 검사 상 총 빌리루빈 13.2 mg/dL, 직접 빌리루빈 8.6 mg/dL, 총 단백 5.2 mg/dL, albumin 2.6

mg/dL, AST 3,224 IU/L, ALT 2,703 IU/L, ALP 534 IU/L, LDH 1,147 IU/L, Amylase 44 IU/L (정상범위: 0~200), Lipase 16 IU/L (정상범위: 13~60), BUN 9.1 mg/dL, Cr 0.4 mg/dL였다. 응고 검사상 aPTT 42 sec, PT 30 sec로 연장되어 있었다. 혈중 ammonia는 120 μ M/L로 현저히 상승되어 있었다. Measles, mumps, EBV, CMV, HIV항체 음성이었다. HBsAg 음성, HBsAb 482 mIU/mL, HAV IgM Ab와 IgM HCV Ab는 음성이었다. 항핵항체음성, 류마티스 인자 음성, 항 dsDNA 항체 음성, 항 Smith 항체, 항Ro/La 항체 음성, 항RNP 항체 음성이었다. 혈액 배양 검사에서 균은 동정 되지 않았다. 찻찌가무시, 랩토스피라병, 유행출혈열 항체는 음성이었다. 소변 검사에서 백혈구, 적혈구는 검출되지 않았으며 빌리루빈(+), 유로

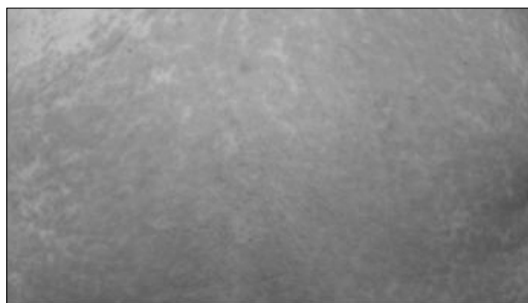


Fig. 1. A morbilliform erythematous skin eruption involving the back of the patient.

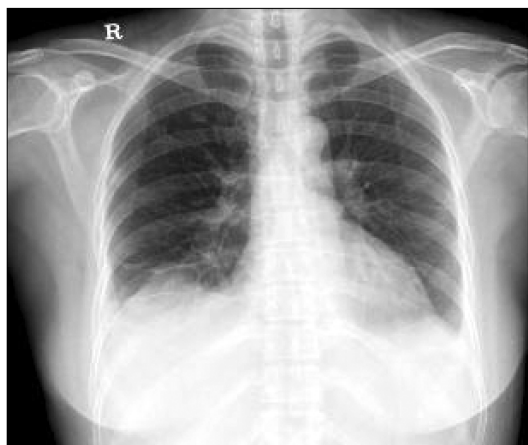


Fig. 2. Chest X-ray showing the right side pleural effusion at 3 days after admission.

빌리루빈(-), 단백뇨는 2+ 검출 되었다.

방사선학 소견: 폐 실질의 비정상 병변은 관찰되지 않았지만 내원 시 관찰되지 않았던 흉막액이 내원 3일째 흉부 단순 X-선 촬영에서 우측에 관찰되었다(그림 2). 복부 전산화단층촬영에서 현저한 간 비종대가 관찰되었고(그림 3) 담낭벽의 비후와 간 근처의 체액 및 소량의 복수가 관찰되었다.

치료 및 경과: 환자가 본과에 의뢰된 당시 상황에서 전격성 간염으로의 진행이 강력히 의심되어 간이식이 권장된 상태였다. 간염 및 고열, 림프절 종대, 흉막액, 피부 발진, 호산구 증가 등의 원인이 환자가 3주 전부터 복용하였던 dapsone에 의한 DRESS 증후군이라고 판단하고 prednisolone 60 mg을 투여하였고 2~3일이 지나면서 고열과 흉막액의 감소가 관찰되었고 빌리루빈과 간효소 수치도 감소하기 시작하였다. 2주 가량의 고용량 스테로이드 치료 후 환자의 전신 증상이 호전되어 점차 스테로이드를 감량하기 시작하였고 입원 3주째 prednisolone 10 mg으로 퇴원하였다.

고 찰

약물 과민 증후군(drug hypersensitivity syndrome, DHS)은 심하며 잠재적으로 생명을 위협하는 약물반



Fig. 3. CT imaging of the liver and spleen shows inhomogeneous enhancement of the liver parenchyma, hepatosplenomegaly, a perihepatic fluid collection and thickening of the gall bladder wall, indicating diffuse liver disease.

증이다. 이러한 약물 반응에 대하여 좀 더 개별적으로 DRESS 증후군이라는 용어가 최근에 사용되고 있다. DRESS 증후군은 1996년에 Bocquet 등에 의해 처음 사용되기 시작했으며 (5) 고열, 발진, 림프절 병증, 장기 침범과 현저한 호산구증이 주된 소견이며 가장 흔히 침범되는 장기는 간이다. 주된 원인 약물은 항경련제, sulfonamides, dapsone, NSAIDs, allopurinol, minocycline과 같은 다양한 약제에 의해서 발생할 수 있으며 사망률은 약 10%로 보고되고 있다 (6). 본 증례의 원인 약물인 dapsone 이외에도 류마티스 영역에서 sulfasalazine이 DRESS 증후군을 야기할 수 있는데 류마티스관절염 치료에 sulfasalazine을 사용하였다가 DRESS 증후군이 발생한 증례가 보고되었다 (7). 또한 국내에서 celecoxib와 항 결핵 약물을 사용한 후에 발생한 DRESS 증후군도 보고되어 약물 부작용에 대한 주의가 필요할 것으로 판단된다 (8). DRESS 증후군은 원인 약제에 노출된 후 4~6주 이후에 주로 발생하며, 본 증례의 환자에서는 베체트 증후군의 점막 궤양의 치료를 위해 dapsone을 사용한지 3주 만에 발생하였다. DRESS 증후군의 기전은 명확하지 않으나 원인 약물의 detoxification의 장애, 면역학적인 균형 파괴, human herpes virus type 6 (HHV-6) 등과 같은 감염에 의한 것으로 추정되고 있다 (9). Dapsone은 위장관으로 빠르게 흡수되며 문맥순환을 통해 간으로 운반되어 N-acetylation과 N-hydroxylation을 통하여 주로 대사되고 배출은 주로 신장을 통해 이뤄지나 부분적으로 장-간 순환을 통해 이루어진다. Dapsone에 의한 비교적 흔한 혈액학적인 부작용은 methemoglobin 혈증과 용혈성 빈혈인데 이는 hydroxylamine 대사물과 다른 hydroxylation된 대사물이 강력한 산화제로 작용하기 때문이라고 알려지고 있다 (10). 이외에 dapsone의 과민 반응으로 인한 부작용엔 골수 무형성, 신장질환, 말초신경염, 기면, 두통, 오심, 피로감, 고열, 박탈성 피부염, 간염, 급성 담관염 등이 알려져 있으며 매우 드물게 심근염 (11)을 일으킨 증례도 보고되었다.

DRESS 증후군에서는 호산구가 증가하는데 본 증례에서는 $1,530/\text{mm}^3$ 으로 증가되었고 보고된 증례에서 대부분 침범한 조직에 호산구의 침착이 발견되어 호산구의 증가가 질환의 발생과 진행에 역할을 할

것으로 생각된다 (5). 본 증례의 경우 진단 후 초기 고용량의 스테로이드 사용 후 호산구 수치는 정상화되었다가 스테로이드를 감량하면서 간수치 및 피부 증상의 악화 시 호산구도 일시적으로 같이 상승하는 것을 경험하였는데 치료 경과 중에 호산구 수치를 관찰 하는 것도 중요한 것으로 판단된다. 내부 장기를 침범 하는 경우 가장 흔하게 침범하는 장기가 간이다. 간 침범은 두 가지 형태로 나타나는데 담즙 정체성 간염과 간세포 손상에 의한 간염으로 나눌 수 있다. 보고된 증례에서 (12) 담즙 정체성 간염의 경우 비교적 경과가 경미한 것으로 알려져 있고 간 효소 수치의 상승도 동반하지만 alkaline phosphatase의 수치가 현저히 증가하는 특징이 있다. Dapsone에 의한 담즙 정체성 간염에서 나타나는 빌리루빈 상승은 간독성에 의한 것에 부분적으로 용혈성 빈혈의 동반이 상승 작용을 하는 경우가 있다. 본 증례의 경우에 총 빌리루빈 13.2 mg/dL, 직접 빌리루빈 8.6 mg/dL으로 상승 되어 있었는데 혈색소 감소와 LDH 상승으로 간염에 용혈성 빈혈이 동반되었다고 여겨진다. 본 증례 보고는 dapsone으로 인해 발생한 DRESS 증후군으로 생명을 위협하는 전격성 간염이 발생한 것을 중점으로 하고 있다. 간 손상은 경미한 간 효소 수치의 상승에서부터 전격성 간염에 이르기까지 다양한 형태로 나타날 수 있는데, 대부분의 dapsone에 의한 과민 반응의 경우 간 효소 수치는 경증은 다르나 일반적으로 거의 모든 경우에서 상승을 보인다. 외국에서 HIV 감염 환자에서 1개월 가량 pneumocystis carinii 폐렴의 예방을 위해 dapsone을 사용하던 중 전격성 간염으로 사망한 예가 있으나 (13) 국내에서는 전격성 간염으로 사망한 증례는 보고되지 않았다. Dapsone 증후군에서 간염을 일으키는 기전은 확실하지 않으나, 간세포성 손상에서는 간 효소 수치의 증가가 특징이며 조직검사에서 소엽과 문맥에 주로 호산구 침착을 보이고, 담즙정체성 손상에서는 높은 alkaline phosphatase 수치와 육아종의 조직소견을 보인다 (12). 2007년 국내에서 본 증례와 유사하게 베체트 환자에서 dapsone을 사용하던 중 전신의 발진, 고열, 림프절 종대, 용혈성 빈혈, 중증의 간염으로 인한 중증의 dapsone syndrome 환자를 스테로이드로 치료한 증례가 보고되었는데 (14), 이 증례에서는 호산구 상승이 동반되지 않아 DRESS

증후군으로 판단할 수 없지만 본 증례에서는 호산구가 현저히 증가하여 전격성 간염의 발생은 유사하지만 다른 증례로 판단된다. 본 증례는 dapsone 복용 3주 후 빌리루빈 수치와 간 효소 수치의 심한 증가를 보였고 혈중 암모니아의 상승과 의식 상태의 악화로 전격성 간염으로의 이행이 의심되어 간이식을 고려하던 상황에서 급성 간염을 유발 할 수 있는 원인을 찾을 수 없어 환자의 약물 투약력에 대한 자세한 조사와 피부의 홍역모양 홍반의 발진, 호산구 수치의 증가가 관찰되어 dapsone 복용에 의한 DRESS 증후군으로 진단 내렸다. 치료는 즉시 원인되는 약물의 복용을 중단하고, 동시에 스테로이드 제제의 투여가 추천되고 있는데 용량에 대해서는 30~ 60 mg가량의 고용량이 사용된다. Dapsone 투약을 중지하더라도 단백질 결합과 장간순환을 통해 장기에 35일 이상 지속될 수 있게 때문에 적어도 1달 이상의 스테로이드 제제의 감량이 추천되고 있다 (15).

요 약

Dapsone은 이전에 주로 나병 치료제로 많이 이용되었으나 최근 피부 질환 뿐 아니라 류마티스 질환 등 여러 질환의 치료에 이용되고 있다. 이에 의한 부작용 중 흔하지 않으나 치명적인 경과를 보이는 dapsone 증후군이 나타날 수 있고 호산구 증가가 동반되면 DRESS 증후군으로 진단할 수 있다. 저자들은 베체트 증후군의 점막 병변의 치료를 위해 dapsone을 사용한 환자에서 약물 사용 3주 후 발생한 고열, 피부발진, 호산구 증가와 늑막액 발생, 간, 비장 종대를 동반한 간 효소 효치의 현저한 상승으로 입원하였다가 전격성 간부전 상태로 판단되어 간이식을 고려중인 상태에서 dapsone에 의한 DRESS 증후군으로 진단하고 고용량의 스테로이드제제를 투여 후 간 이식 없이 호전을 보인 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Kossseifi SG, Guha B, Nassour DN, Chi DS, Krishnaswamy G. The Dapsone Hypersensitivity Syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with

- prominent hepatopulmonary manifestations. J Occup Med Toxicol 2006;6:1-9.
- 2) Lewe J, Smith M. The chemotherapy of leprosy in Nigeria, with an appendix of glandular fever and exfoliative dermatitis precipitated by sulfones. Int J Leprosy 1949;17:181-95.
- 3) Millikan LE, Harrell ER. Drug reaction to sulfones. Arch Dermatol 1970;102:220-4.
- 4) Kim JW, Kim JS. Two cases of dapsone syndrome. Korean J Dermatol 2005;43:655-59.
- 5) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom: DRESS). Semin Cutan Med Surg 1996;15:250-7.
- 6) Gruchalla RS. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2003;111 Suppl 2:548-59.
- 7) Bejia I, Ben Hammouda S, Riahi K, Zinelabidine F, Mediouni B, Touzi M, et al. DRESS syndrome induced by sulphasalazine in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2006;73:764-5.
- 8) Lee JH, Park HK, Heo J, Kim TO, Kim GH, Kang DH, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. J Korean Med Sci 2008; 23:521-5.
- 9) Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? Arch Dermatol 2001;137:357-64.
- 10) Sago J, Hall III RP. Dapsone. Dermatol Ther 2002; 15:340-51.
- 11) Teo RY, Tay YK, Tan CH, Ng V, Oh DC. Presumed dapsone-induced drug hypersensitivity syndrome causing reversible hypersensitivity myocarditis and thyrotoxicosis. Ann Acad Med Singapore 2006;35:833-6.
- 12) Itha S, Kumar A, Dhingra S, Choudhuri G. Dapsone induced cholangitis as a part of dapsone syndrome: a case report. BMC Gastroenterol 2003;3:21.
- 13) Chalasani P, Baffoe-Bonnie H, Jurado RL. Dapsone therapy causing sulfone syndrome and lethal hepatic failure in an HIV-infected patient. South Med J 1994;87:1145-6.
- 14) Lim CH, Bae SH, Shin JA, Uhm JS, You CR, Choi JY, et al. A case of severe hepatitis caused by dapsone syndrome successfully treated with steroids. J Korean Med Sci 2007;73:915-9.
- 15) Prussick R, Shear NH. Dapsone hypersensitivity syndrome. J Am Acad Dermatol 1996;35:346-9.