

Carbamazepine에 의한 기관분기부하 림프절 종대와 호산구성 폐렴이 동반된 Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome 1예

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 마산삼성병원 호흡기내과
전익수, 장재영, 박지은, 송춘영, 정창욱, 김성현, 강경우

A Case of Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome with Subcarinal Lymph node Enlargement and Eosinophilic Pneumonia Induced by Carbamazepine

Ik Soo Jeon, M.D., Jae Young Jang, M.D., Jee Eun Park, M.D., Chun Young Song, M.D., Chang Wook Jung, M.D., Sung Hun Kim, M.D., Kyung Woo Kang, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine Masan Samsung Hospital
Sungkyunkwan University School of Medicine, Republic of Korea

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS) is an uncommon, but potentially fatal and multisystemic disorder that occurs after exposure to the arene oxide-producing anticonvulsants-carbamazepine, phenobarbital and phenytoin. The multisystemic reactions include fever, skin eruptions, lymphadenopathy, hematologic abnormality and hepatitis. The diagnosis of AHS is made by history of drug exposure and clinical course. No specific treatments are proved as benefit except discontinuing the offending drug and trying the steroids in some severe cases. We report a case of carbamazepine induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome characterized by skin rash, eosinophilia, subcarinal lymphadenopathy and eosinophilic pneumonia. The patient was resolved completely after only discontinuing carbamazepine. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:55-60)

Key words : Anticonvulsant hypersensitivity syndrome, Carbamazepine, Eosinophilic pneumonia.

서 론

Phenytoin, carbamazepine, Phenobarbital 등과 같은 항경련제는 오랜 동안 약물 과민 반응의 원인이 될 수 있다고 알려져 왔다.

1934년 무도병의 치료로 phenylethylhydantoin의 사용 후 과민 반응의 발생¹을 보고한 후, 1950년에는 Chaiken등은dilantin 사용 후 발생한 전신과민증상에 대해 dilantin 과민 증후군으로 명명하였다².

이후 1988년에 Shear 등에 의해 항경련제의 사용후 발생하는 전신적인 부작용을 anticonvulsant hypersensitivity syndrome(이후 AHS) 이라고 부르게 되었

다³.

AHS는 항경련제사용후 발생하는 발열, 발진 과 림프절증 등의 내부장기손상 등의 삼주징⁴을 특징으로 하며 임상양상은 매우 다양하게 나타날 수 있다.

저자들은 carbamazepine 복용 후 발열, 피부발진, 호산구 증다증과 기관분기부하 림프절 종대를 동반한 호산구성 폐렴을 보인 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 정○○, 42세 남자

주 소 : 고열, 발진, 노작성 호흡곤란

현병력 : 평소 비교적 건강하였던 환자로 내원 약 4개월 전에 양하지의 감각이상과 신경성통증을 주소로 외부 신경과에 입원하여 전신성 경화증(Multiple Sclerosis)으로 추정 진단 받고 carbamazepine 600mg/일 으로 투여 받은 후 감각이상과 신경성통증은 호전을 보였으나 투약 약 1개월 후부터 앞가슴에서 시작하여 배부 그리고 양상지로 진행되는 가려움증을 동반한

Address for correspondence : Iksoo Jeon, M.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Medicine, Masan Samsung hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine,
50, Hapsung 2-dong, Masan-si, Gyeongsangnam-do,
630-522 Republic of Korea.
Phone : (82-55) 290-6368 Fax : (82-55) 290-6654
E-mail: iksooj27@medimail.co.kr
Received : Feb. 6. 2004.
Accepted : May. 19. 2004.

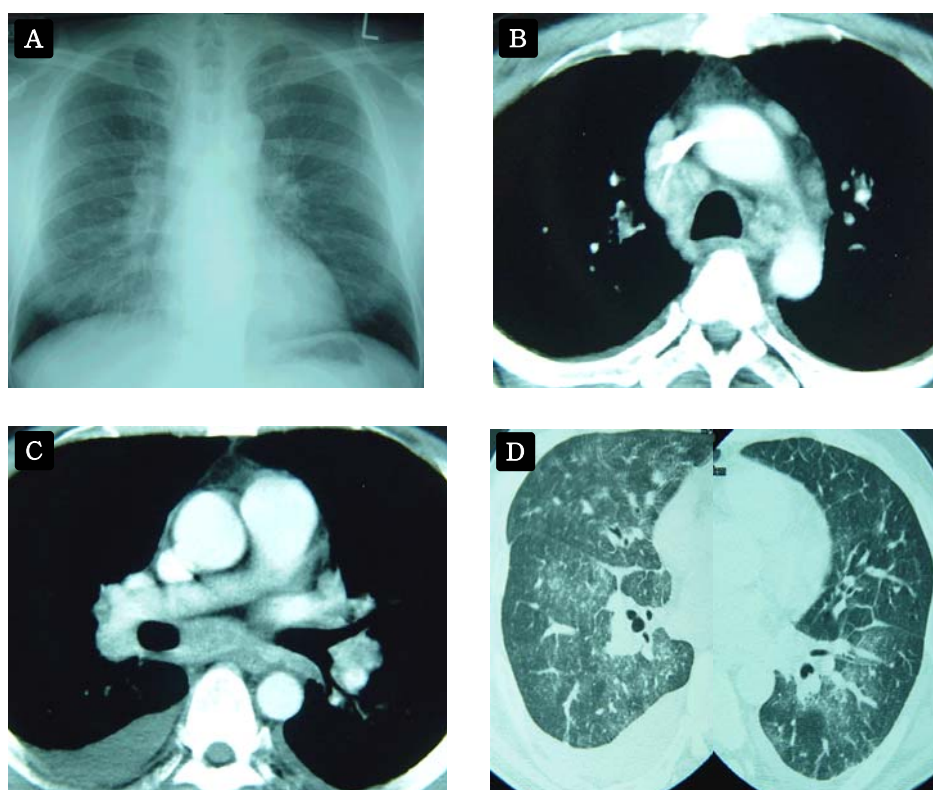


Figure 1. Eosinophilic pneumonia by anticonvulsant hypersensitivity syndrome in 42-year-old man.

A. Chest radiography shows ground glass opacity mainly in both upper and middle lung zone. **B.** CT scan obtained at the level of aortic arch shows multiple mediastinal lymph nodes enlargement. **C.** CT scan obtained at level of carina shows subcarinal lymph node enlargement and right pleural effusion. **D.** Transaxial thin-section CT scan obtained at level of distal bronchus shows diffuse ground glass opacities and interlobular septal thickening in the both lungs.

발진이 발생하였고 투약 약 3개월 후부터는 갑자기 상승하는 40 ℃이상의 고열, 오한, 발한 그리고 점차 심해지는 노작성 호흡곤란을 주소로 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음

흡연력 : 30갑년

이학적 소견 : 입원당시의 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 92회/분, 호흡수 26회/분, 그리고 체온은 39.2 ℃ 이었고 급성병색을 보였고 의식은 명료하였다. 경한 안면 부종소견이 있었고 경부 림파절은 촉진되지 않았으며 흉부 청진상 양측폐야에서 약한 수포음이 들렸고 심음은 규칙적이었고 심잡음은 청진되지 않았다. 복부는 부드럽고 편평하였고 촉진되는 장기는 없었다. 양측 하지에 함요 부종은 없었으나 미만성 발진이 관찰되었고 상체와 양측 상지 그리고 배부에는 발진의 흔적이 남아 있었다.

검사실 소견 : 일반혈액검사상 백혈구는 5,800/mm³

이었고 이 중 호산구는 44.0% (2250/mm³) 으로 크게 증가되어 있었다. 혈색소 11.6g/dl, 적혈구용적 33.4%, 혈소판수 459000/mm³이었고 total Ig-E (292.8 IU/ml), ESR (41 mm/h), 그리고 CRP (14.2 mg/L) 도 증가되어 있었다. BUN 13.0 mg/dl, creatinine 1.0 mg/dl, AST/ALT 21/27 IU/L, alkaline phosphatase 106 IU/L, LDH 330 IU/L, total bilirubin 0.5 mg/dl, HBs Ag/Ab(-/+), anti-HCV(-), anti-HIV(-), antimycoplasma Ab(-), FANA(-), 그리고 anti-ds DNA Ab(-) 이었고 혈청검사상 tustusgamushi, leptospirosis, hantavirus, CMV, 그리고 EBV의 항체도 음성이었다.

흉부방사선소견 : 입원 당시의 흉부단순촬영 소견상 양측 폐야의 주로 상부와 중부에 간유리 음영증가가 관찰되었고 흉부전산화 단층촬영에서도 주로 상부와 중부에 간유리 음영증가와 간질성 폐침윤이 관찰되었고 우측에 저명한 흉수저류와 기관분기부하 림프절 종

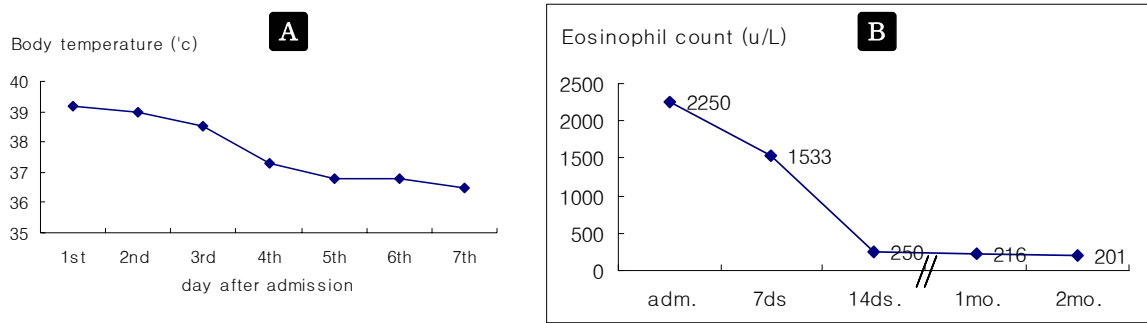


Figure 2. Clinical course of fever and eosinophil counts after discontinuing carbamazepine. (B. adm.- at admission; 7ds, 14ds, 1mo., 2mo.- days after discontinuing of carbamazepine)

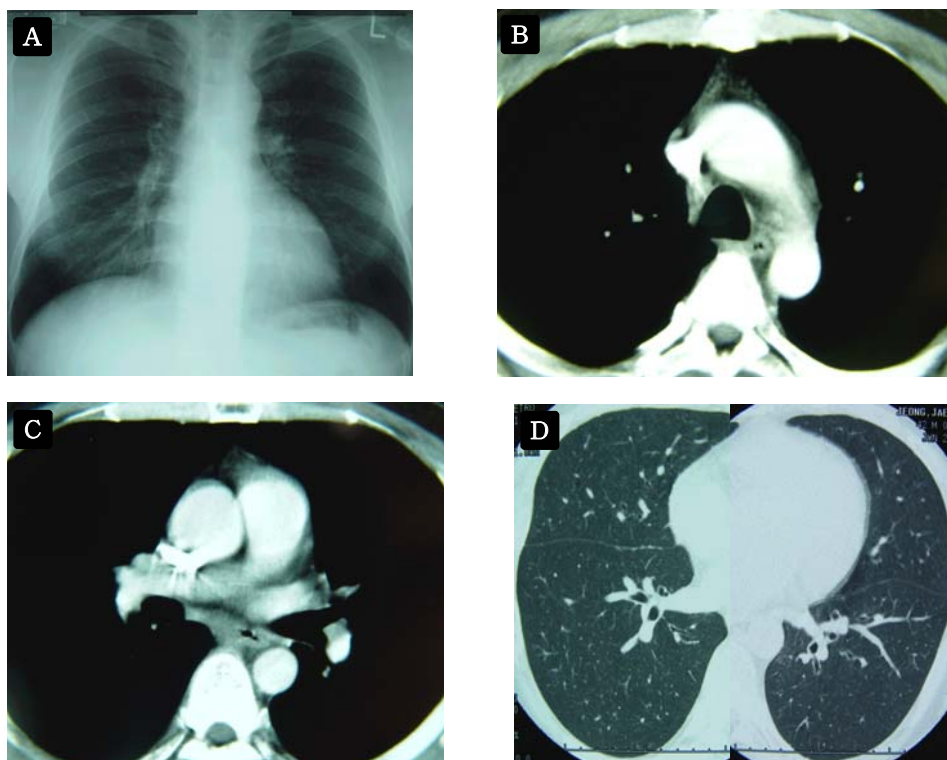


Figure 3. Follow up chest radiograms at 2month after discontinuing carbamazepine.

A. Previously existed ground glass opacity was nearly cleared up. **B.** CT scan obtained at the level of aortic arch shows no more mediastinal lymph node enlargements. **C.** In CT scan obtained at level of carina, previously existed subcarinal lymph node enlargement and right pleural effusion were disappeared. **D.** In transaxial thin-section CT scan obtained at level of distal bronchus, previously existed diffuse ground glass opacities and interlobular septal thickening in the both lungs were no more seen.

대와 다발성 종격동 림프절 종대가 관찰되었다(Fig. 1).

진단 및 임상경과 : 입원 2일째 시행한 기관지내시경에서는 기관지내 특이 소견은 관찰되지 않았으나 기관지폐포세척액에서 호산구(26%), 대식세포(24%), 림프구(44%)으로 호산구가 매우 증가되어 있었고 경기관지 폐생검의 조직에서는 부분적인 섬유화만 관찰

되었다.

환자의 상태의 원인으로 약제의 가능성을 생각하여 그동안 투여해 왔던 carbamazepine을 중단하였고 스테로이드는 사용하지 않으면서 경과 관찰하였다. 이후 입원 10일째 일반혈액검사에서 호산구의 수는 초기수치의 약 10분의 1로($250/\text{mm}^3$) 급격히 감소되었고 피

부발진, 호흡곤란과 고열도 사라지게 되었으며(Fig. 2) 흉부 방사선소견도 현저히 호전되어 입원 12일째에 환자는 퇴원할 수 있었다. 이후 호산구수는 정상으로 유지되었고 호흡곤란, 피부병변과 고열등의 증상은 나타나지 않았으며 퇴원 후 2개월째 시행한 흉부방사선 사진에서 과거의 병변은 거의 사라져(Fig. 3) 경과 관찰만 하기로 하였다.

고 찰

carbamazepine, phenytoin, phenobarbital 등의 항경련제는 경련성 질환, 삼차신경통, 정동장애 등의 치료에 널리 사용되고 있지만 피부발진등의 경미한 부작용에서부터 때로는 여러 기관들을 포함하는 전신적인 부작용을 일으킬 수 있다. 이러한 전신적인 부작용에 대해서는 1950년에 Chaiken등이dilantin 사용후 발생한 전신과민증상에 대해 dilantin 과민 증후군으로 명명한 이후² 1988년에 Shear 등에 의해 anticonvulsant hypersensitivity syndrome(AHS)이라고 명명되었으며³ 이들 세 항경련제는 유사한 양상의 AHS를 일으킨다.

발생빈도는 외국의 보고에 의하면 이러한 항경련제의 사용 후 1,000~10,000명중 1명 정도 발생한다고 한다⁵.

AHS의 특징적 임상양상은 열, 피부발진과 임파절염 등인데 그외에도 진단적 범주에 속하는 소견으로 안면부종, 간염, 혈액학적 이상소견, 관절통과 인후염 등을 들 수 있으며, 다른 원인들이 배제되고, 앞서 말한 항경련제의 투여와 이러한 증상의 발현이 동반되면 진단할 수 있다.

증상의 발현은 약물 사용후 보통 1-8주 사이에 시작한다⁴. 발열은 거의 대부분의 예에서 발생되며 보통 한 번씩38-40도 정도로 올라가는 양상이며 의심되는 약물을 끊고도 수주까지도 지속될 수 있다⁶. 피부병변은 흔히 가려움증을 동반한 구진(popule)이며 초기에는 상체, 안면, 그리고 팔 등에서 시작하여 하체로까지 번질 수 있다. 림파절염은 압통을 동반하며 조직검사상 흔히 양성 림프구양 과형성 소견이며 지엽적 혹은 전신적으로 나타날 수 있다⁷. 간염은 대부분의 경우에 동반되며 가장 흔한 사망원인으로 간염이 동반되었을

경우 전체적인 사망율은 18-40%으로 보고되고 있다⁸. 간종대를 보일 수 있으며 비종대도 동반될 수 있다. 혈액학적으로는 비정형 림프구와 호산구 증다증을 포함한 백혈구 증다증을 보일 수 있고 Coombs 음성 용혈성 빈혈을 보인 보고도 있다⁹. 국내에서도 항경련제의 사용후 박탈성 피부염¹⁰, 용혈성 빈혈 및 폐의 결절성 병변, 조직검사상 가성임파종을 보인 다발성 림파절종대¹¹등을 동반한 AHS의 증례 보고들이 있었다. 본 증례에서는 AHS환자에서 흔히 동반되는 발열, 피부염, 림파절염, 그리고 호산구 증다증 등이 보였고, 동시에 기관분기부하 림파절 종대와 다발성 종격동 림프절 종대를 동반한 호산구성 폐렴이 보였다. 이러한 폐 침범의 양상은 국내에서도 보고가 있었는데¹² 치료 중 증상의 악화와 혈액 내 호산구의 증가로 스테로이드를 투여하였다고 하나, 본 증례에서는 carbamazepine투여를 중지하는 것 만으로도 증상 및 검사소견이 호전되어 스테로이드는 사용하지 않았다. 그리고 흔하게 동반되는 것으로 알려진 간염도 발생하지 않았다.

이러한 AHS의 발생기전은 아직까지 명확하게 알려져 있지 않으나 몇 개의 가설들이 제안되고 있다. 먼저 약제에 의한 과민반응으로 이 증후군이 항경련제의 용량이나 혈중 농도와는 무관하고⁶ 소량의 제투여시에도 치명적인 간괴사가 생기는 것⁸ 등을 그 근거로 들고 있다. 두번째로는 항경련제가 임파구를 변화시켜 자가면역을 갖게 된다는 주장¹³이 있고 또 다른 가설로는 항경련제의 독성 대사산물에 기인한다는 것인데, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital등은 cytochrome P-450에 의해 arene oxide물질로 대사되고 이 물질은 정상적으로는 epoxide hydrolase에 의해 해독되나 만약 이 효소가 부족하거나 변형이 되면 해독작용에 이상이 생겨 arene oxide물질이 축적되어 세포괴사를 일으키거나 항원으로서 면역반응을 일으킨다는 것이다¹⁴.

AHS의 진단에 있어 가장 중요한 것은 약제 복용과 함께 나타난 전형적인 임상양상의 출현이다. 동시에 간염, 인플루엔자, CMV, HIV, EBV 등과 같은 감염성 질환, 결체조직 질환, 가와사키 증후군, 임파종, 매독, 특발성호산구증다증과 allopurinol, dapsone 이나 설파

제제 등에 의한 약물반응과도 감별진단을 하여야 한다. 항경련제를 투여하기전 AHS등의 부작용을 미리 예측하고자 하는 방법으로 림프구 자극시험, 철폴시험, 그리고 림프구 독성 분석(lymphocyte toxicity assay) 등이 있으나 그 임상적 유용성 등은 확인되지 않았다. 주된 치료는 의심되는 약물을 즉시 중단하고 나타난 증상에 대해 대증적으로 치료하는 것으로, 피부병변 등은 국소적 스테로이드제제의 도포나 항히스타민제제에 반응을 잘하는 것으로 알려져 있고 전신적 스테로이드의 사용으로 증상호전을 보인다는 몇몇 보고들이 있으나 그 역할에 대해서는 잘 연구된 바는 없다. 본 증례에서는 스테로이드를 사용하지 않고도 의심되는 약물의 투여를 중단한 후 증상과 소견의 호전을 보였다. 따라서 환자의 증상이 심할 때는 스테로이드 사용을 고려하고, 증상이 심하지 않을 때는 의심되는 약물의 투여 중단으로도 상태의 호전을 가져올 수 있을 것으로 생각된다.

예후는 간염, 혈액학적 이상등의 중증도와 신염, 폐혈증등의 합병증의 유무와 관계되며³ carbamazepine에 의해 증상이 유발되면 phenobarbital이나 phenytoin등의 다른 약제에 의해서도 동일한 증상이 유발될 수 있으므로 반드시 항경련제의 투약이 필요로 하는 경우는 대사과정이 다른 sodium valproate의 사용을 고려해야 한다¹⁵.

요 약

간질이나 신경성 통증 등으로 많이 쓰이고 있는 phenytoin, carbamazepine, 그리고 phenobarbital등의 항경련제는 피부, 임파절, 간 그리고 폐 등을 포함하는 전신적인 반응을 동반하는 anticonvulsant hypersensitivity syndrome을 유발할 수 있다.

그 임상양상은 환자에 따라 매우 다양하며 드물게 치명적인 경과를 가질 수 있어 의심되는 경우에는 약제의 사용중단이 가장 중요한 것으로 알려져 있다.

저자들은 carbamazepine을 투여 후 피부병변, 고열, 호산구증다증, 임파절종대와 호산구성폐렴을 보였던 환자를 anticonvulsant hypersensitivity syndorme으로 진단하고 원인약제 투여중단 후, 증상, 혈액학적 이

상소견 그리고 방사선학적 이상소견의 호전이 관찰되었던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Silber IB, Epstein JW. The treatment of chorea with phenylethylhydantoin: a study of 28 cases. *Arch Pediatr* 1934;51:373-82.
2. Chaiken RH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin sensitivity: report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia, and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* 1950;242:897-8.
3. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Invitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82:1826-32.
4. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH : Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:489-501
5. Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 1991;91:631-4.
6. Silverman AK, Fairley J, Wong RC. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:721-41.
7. Schwinghammer TL, Howrie DL. Phenytoin induced lymphadenopathy. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17:460-2.
8. Brown M, Schubert T. Phenytoin hypersensitivity hepatitis and mononucleosis syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:469-77.
9. Josephs SH, Rothman SJ, Buckley RH. Phenytoin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:166-72.
10. Jee YK, Kim JS, Kim WK, Kim YK, Song SH, Cho SH, et al. A case of anticonvulsant hypersensitivity syndrome induced by carbamazepine. *Journal of Asthma and Clinical Immunology* 1995;15:90-5.
11. Park SJ, Kang SB, Lee SH, Jung DY, Yoo JH, Kim JY, et al. A case of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with pseudolymphoma induced by carbamazepine. *Journal of Asthma and Clinical Immunology* 2001;21(4):657-61.
12. Min PK, Seo HS, Han CH, Kim CW, Park JW, Hong CS. A case of carbamazepine-induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome expressing eosinophilic pneumonia. *Journal of Asthma and Clinical Immunology* 2002;22(1):124-8.
13. Gleichmann H. Studies on the mechanism of drug

- sensitization: T-cell dependent popliteal lymph node reaction to diphenylhydantoin. Clin Immunol Immunopathol 1981;18:203-11.
14. Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, Mellits DE, Bross DS, Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. J Pharmacol Exp Ther 1981; 217:386-9.
15. Adverse drug reactions advisory committee: anti-convulsant hypersensitivity. Med J Aust 1994;160(16): 650-1.
-