

Oxcarbazepine 투여 후 발생한 스티븐스 존슨 증후군 1예

성균관대학교 의과대학 내과학교실

류동열 · 송필상 · 이진영 · 이지영 · 오미정 · 이병재 · 최동철

=Abstract=

A case of Stevens-Johnson syndrome caused by oxcarbazepine

Dong Ryeol Ryu, M.D., Pil Sang Song, M.D., Jin Young Lee, M.D.,
Ji Young Rhee, M.D., Mi Jung Oh, M.D.,
Byung Jae Lee, M.D. and Dong Chull Choi, M.D.

*Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are acute life-threatening conditions. Aromatic antiepileptic drugs such as carbamazepine, phenytoin and phenobarbital are frequently associated with severe adverse cutaneous reactions including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Oxcarbazepine, a 10-keto derivative of carbamazepine has been reported to have a similar range of efficacy and fewer side effects than carbamazepine because it is a prodrug of a monohydroxy derivative. Because there are few clinical records of oxcarbazepine induced erythemamultiforme-like skin eruptions, we reported a case of Stevens-Johnson syndrome thought to be caused by the use of oxcarbazepine in a 66-year-old male. Diffuse erythematous maculopapular eruptions were developed on his whole body 30 days after beginning with oxcarbazepine. The clinical and histologic findings of the patient were compatible with Stevens-Johnson syndrome. Although it is rare, oxcarbazepine can cause severe adverse cutaneous reactions. (Korean J Med 70:586-590, 2006)

Key Words : Oxcarbazepine, Stevens-Johnson syndrome

서 론

Stevens-Johnson 증후군(Stevens-Johnson syndrome)은 주로 약물이나 감염 등에 의해 발생하는 심한 급성 피부점막질환¹⁾이다. 중독성 표피 괴사 용해증(Toxic epidermal necrolysis)과는 침범범위로 구분하는데, 보다 국소적인 형태로 전체 표피 면적의 10% 이하에서 피부와 점막의 수포, 미란 등이 관찰되는 경우는 Stevens-Johnson 증후군으로 광범위한 2도 화상 처럼 전체 표피

면적의 30% 이상을 침범하는 대수포의 융합과 미란을 동반하는 경우를 중독성 표피 괴사 용해증으로 분류²⁾한다. Stevens-Johnson 증후군은 1년에 100만명 인구 당 1.2~6명으로 드물게 발생^{3, 4)}하며 sulfonamides, penicillins, 항경련제, NSAIDs, allopurinol 등⁵⁾이 원인 약물로 잘 알려져 있다.

Oxcarbazepine은 이차적인 대발작의 유무에 관계없이 4세 이상 소아와 성인에서 발생하는 부분발작에 단일 요법이나 보조요법으로 사용되는 새로운 항경련제⁶⁾로

• 접수 : 2005년 3월 30일

• 통과 : 2005년 6월 1일

• 교신저자 : 최동철, 서울시 강남구 일원동 50, 성균관대학교 삼성서울병원 내과(135-710)

E-mail : dcchoi@smc.samsung.co.kr

약 6%의 빈도로 피부 발진이 발생⁷⁾하나 Stevens-Johnson 증후군과 같은 급성 괴사성 피부질환은 아직 보고된 바가 없다. 저자들은 아교모세포종(glioblastoma)으로 수술 받은 환자에서 oxcarbazepine 사용 후 발생한 것으로 판단되는 Stevens-Johnson 증후군 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 66세, 남자

주 소 : 소양감을 동반한 전신의 피부발진

현병력 : 66세 남자가 내원 5일 전부터 두피에서 시작되어 점차 전신으로 진행하는 다수의 홍반성 발진(그림 1)을 주소로 내원하였다. 환자는 9년 전부터 협심증과 고혈압으로 aspirin, lovastatin, diltiazem, valsartan을 복용하던 중 2개월 전 두통과 의식저하로 뇌 컴퓨터 단층촬영을 시행하였다. 그 결과 우측두엽에 4.5×3.7 cm 크기의 종괴가 발견되어 개두술과 종양제거술 시행하였다. 수술 전 aspirin은 복용을 중지하였고, valsartan을 대신하여 losartan을 복용하였다. 수술 후 발작의 예방을 위해 내원 5주 전부터 oxcarbazepine을 복용하였다. 병리조직 검사상 아교모세포종으로 진단되어 내원 4주 전부터 방사선 치료를 시행하였고, 내원 8일 전부터 항암 요법으로 temozolomide와 진토제로 ondansetron을 복용하던 중 7일 전 우이의 종창과 이주가 발생하였고, 5일 전부터 두피에서 시작된 홍반성 구진이 점차 안면부까지 진행하여 temozolomide에 의한 약물 발진으로 생각하여 내원 2일 전부터 temozolomide, ondansetron의 복용을 중단하였으나 지속적인 피부 병변 악화와 발열로 입원 치료하였다.

과거력 : 고혈압, 협심증 외 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

사회력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 119/66 mmHg, 맥박 85회/분, 호흡 20회/분, 체온 37.5℃이었으며 의식은 명료 하였다. 안과 검진상 양측 결막은 모두 충혈되어 있었으나 각막의 손상은 없었으며, 점액농성 분비물이 관찰되었다. 우이 주변은 부어 있었고, 농성 이주가 있었으며 고막은 충혈되어 있었고, 외이도에서 미란이 관찰되었다. 또한 혀와 구강점막은 충혈되어 있었다. 흉부청진상 수포음이나 천명음은 들리지 않았으며 심음은 규칙적이었고, 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 편평하고 부

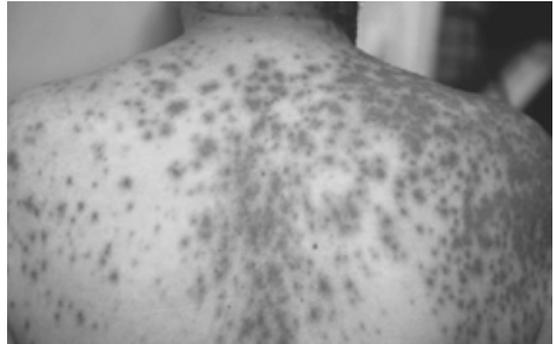


Figure 1. Diffuse erythematous and edematous maculopapular eruptions on the back.

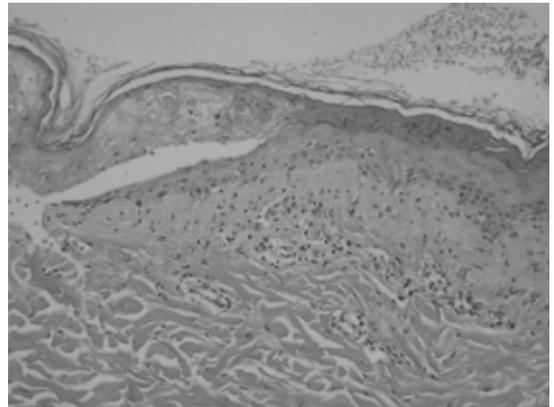


Figure 2. Vacuolar degeneration in the basal layer and perivascular inflammatory infiltrates in the upper dermis. In some area the entire epidermis shows necrosis and separation from dermis (hematoxylin and eosin, ×100).

드러웠으며 간과 비장은 촉지 되지 않았다. 사지진찰상 근력 저하 또는 감각 이상은 없었으며 목, 거드랑이, 서혜부에서 촉지되는 림프절은 없었다. 경계가 명확한 홍반성 구진과 판 및 미란성의 소수포들이 두피를 포함한 전신에서 관찰되었다. 손과 발바닥에서 다수의 홍반이 관찰되었다.

검사 소견 : 일반 혈액검사상 백혈구 5,455/mm³ (호중구 66%, 호산구 11.2%), 혈색소 13.3 g/dL, 혈소판 128,000/mm³ 였다. 적혈구 침강속도는 31 mm/hr, 생화학 검사상 C-반응성 단백은 2.52 mg/dL였다. 간기능, 신기능 검사 및 소변 검사에서 정상소견을 보였다.

방사선 소견 : 단순흉부방사선사진에서 정상소견을 보였다.

심장검사소견 : 심전도 검사상 소견을 보였다.

병리조직학적 소견 : 전 흉부, 복부와 등에서 실시한 조직 생검상 표피 기저세포의 액화 변성 및 괴사에 의한 표피하 분리와 상부 진피 혈관 주위로 염증세포의 침윤이 관찰되었다(그림 2).

치료 및 경과 : 환자는 입원 후 우이의 종창과 이루어 대해서 봉와직염 진단으로 항생제 치료를 시행하였고, 피부 병변에 대해서 이미 복용을 중지한 temozolomide와 ondansetron 외에 oxcarbazepine의 복용을 중단하였고, 국소 스테로이드 도포를 포함한 창상 처치를 시행하였다. 내원 3일째 손과 발바닥을 비롯한 두피와 얼굴에서 수포의 형성에 이은 표피의 박리가 발생하였고, 몸통을 포함한 전신으로 진행하여 methylprednisolone (35 mg/day)를 투여하였다. 내원 1주일 후부터 점차 피부 병변의 호전을 보여 methylprednisolone은 중지하였고 표피 박리가 발생되었던 부위의 색소침착저하를 제외한 다른 합병증 없이 2주일 후 퇴원하였다. 입원 기간 중 간질 예방을 위하여 다른 항경련제를 사용하지는 않았으며, 간질 발작은 없었다.

고 찰

Stevens-Johnson 증후군은 급성의 심한 괴사성 피부 병변과 함께 한군데 이상의 점막 병변을 수반하는 질환으로 주로 약물에 의해 유발되나 5% 이하의 경우 약물 복용력이 없다^{3,8)}. 약물 이외에 mycoplasma pneumoniae나 단순 헤르페스 감염과 백신 접종 등도 원인으로 작용할 수 있으며 일부에서는 원인을 알 수 없다^{9,10)}. 원인이 되는 약물 중에서는 특히 sulfonamides, penicillins, 항경련제, NSAIDs, allopurinol 등⁵⁾이 잘 알려져 있다.

Stevens-Johnson 증후군의 발병기전에 대해서는 아직 확실히 밝혀져 있지 않았으나 원인이 되는 약제의 대사물질이 발병 기전에 관여하는 것으로 보이며 원인 약제의 대사과정에 결함이 있을 경우 독성 대사물의 축적을 야기하고 이렇게 축적된 대사물이 직접적인 독성 효과나 면역학적 기전을 통해 발병과 관련되는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital과 같은 aromatic 항경련제의 경우 epoxide hydrolase의 결핍으로 인한 epoxide 물질의 축적이 발병과 관련되는 것으로 생각된다¹²⁾.

Stevens-Johnson 증후군의 임상양상은 전형적으로 원인 약물에 노출 후 1~3주¹⁾ 혹은 2~6주¹³⁾ 후 홍반이

나 자반이 발생하고 수일에 걸쳐 전신으로 진행하며 수포의 형성과 피부의 괴사를 보이는데 90% 이상에서 점막의 침범을 동반¹⁰⁾하게 되어 소화불량, 눈부심, 배뇨통 등의 증상을 야기하며, 발열, 무기력, 피부통증, 불안 등이 동반되고 피부점막증상에 1~3일 선행하여 고열, 인후통 등의 전신증상 흔히 나타난다. 피부조직검사는 수포성 질환의 감별 등 확진에 도움이 되는데¹⁾ 기저층의 공포변성, 국소적 표피 괴사, 진피-표피간 균열 형성, 상부 진피 내에 염증성 침윤을 보인다. 본 증례에서도 약 5일에 걸쳐 두피를 시작으로 전신에 홍반성 판과 구진을 형성한 후 점차 수포 형성 및 표피의 박리가 진행되었고, 안구 및 구강 침범을 보였으며, 전흉부, 복부, 등의 병변에서 시행한 조직검사상 표피 기저세포의 괴사와 함께 상부 진피의 부종과 혈관 주위로 림프구 침범 등의 소견을 보여 Stevens-Johnson 증후군으로 진단을 하였다. 이후 약물 복용력을 조사한 결과, 피부 병변의 발생 시 lovastatin, diltiazem, losartan, oxcarbazepine, temozolomide와 ondansetron을 복용하고 있었는데, 이 중에서 lovastatin과 diltiazem은 3년 전부터 losartan은 2달 전부터 복용하고 있었고, 세 약물 모두 입원 후에도 지속적으로 복용하였으나 피부병변이 호전되었으므로 원인이 될 수 없었다. 또한 temozolomide와 ondansetron은 피부 병변의 발생 2일 전부터 복용하였는데, 실제로 단 2회만 복용을 하였으며 복용한 지 48시간 이내에 피부병변이 나타나서 Stevens-Johnson 증후군에 관련된 면역학적 기전으로 생각되는 지연과민반응¹¹⁾을 일으킬 가능성이 적다고 생각하여 피부 병변의 발생 5주 전부터 복용하였던 oxcarbazepine을 원인 약물로 판단하였다.

Oxcarbazepine은 carbamazepine의 10-keto 유사체로 나트륨 통로 차단과 일부 carbamazepine과 다른 칼슘 통로 조절을 통해 항경련 작용을 하는 것으로 알려져 있으며^{14, 15)} carbamazepine에 유사한 효능과 적은 부작용으로 인해 이차적인 대발작의 유무에 관계없이 4세 이상 소아와 성인에서 발생하는 부분발작에 단일요법이나 보조요법으로 사용⁶⁾이 점차 증가하고 있다. Oxcarbazepine은 생체내 흡수 후 10-keto 부분의 비미소체, 비유발성 환원효소에 의한 환원을 통해 약리 작용 물질인 monohydroxy 유도체(MHD: 10, 11-dihydro-10-hydroxy-CBZ)를 형성 후 미약하게 유발가능한 글루쿠론산전이 효소에 의해 글루쿠론산화되는데¹⁶⁾ 이로 인하여 carbamazepine, phenobarbital, phenytoin과 같은 항경련제와

달리 대사에 있어 cytochrome P-450 system에 의해 유발이나 억제 없이 미미하여 이로 인해 다른 약물과 함께 투여시 적은 상호작용을 갖는다. 이렇게 형성된 oxcarbazepine의 대사물은 거의 대부분 소변을 통해 배설되므로 신기능에 이상이 있는 경우 용량의 감소 및 투여 간격의 조정이 필요하다^{17, 18)}. Oxcarbazepine의 부작용으로는 현훈, 복시, 조화운동불능, 두통, 안구진탕 등의 중추신경계 증상을 비롯한 구역, 구토, 설사 등의 위장관 증상과 피부발진, 저나트륨혈증 등이⁶⁾ 있다. 현재까지 oxcarbazepine의 사용 중 Stevens-Johnson 증후군이 발생한 보고는 거의 없었으며, 피부발진은 6%의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있는데 이들 중 50%에서 과거 carbamazepine 투여시 피부발진을 경험하였다⁷⁾고 하며 carbamazepine에 과민반응 보이는 경우 25%에서 oxcarbazepine에서 과민 반응을 보이는 것으로 보고¹⁹⁾되어 있어 oxcarbazepine이 대사과정에서 epoxide 물질이 아닌 monohydroxy 유도체를 형성하므로 epoxide 물질이 포함되지 않은 다른 기전이 피부발진에 관여할 것으로 생각된다.

Stevens-Johnson 증후군은 치료로는 원인으로 생각되는 약제의 즉각적인 투여 중지가 가장 중요한데 원인 약제를 조기 중단한 군에서 사망률과 증상의 중증도가 현저히 낮다고 알려져 있다²⁰⁾. 원인 약제의 중지와 함께 화상 환자에서와 같은 수액 요법, 영양 공급, 항생제 치료 등이 치료의 근간을 이룬다¹¹⁾. 스테로이드의 사용은 질병의 초기에 단기간의 사용용²¹⁾ 제외하고는 이득이 없거나 오히려 높은 이환과 사망률은 보인²²⁾다는 보고가 있으나 아직 논란의 여지가 있다. 본 증례에서도 원인으로 생각되는 oxcarbazepine의 투여를 즉각 중단하였고 수액 요법과 창상 처치를 시행하였다. 이후 피부병변이 홍반성 구진과 판에서 수포 형성 및 표피 박리로 진행하여 스테로이드 전신 투여를 시작하였다. 3일 후부터 피부 병변의 범위가 더 이상 증가하지 않으며, 표피 박리의 진행속도도 또한 감소하여 스테로이드 용량을 줄였고 1주일 후 투여를 중지하였다.

Stevens-Johnson 증후군과 중독성 표피 괴사 용해증은 각각 5% 이하, 30% 정도의 사망률을 동반^{3, 10)}하는데 광범위한 표피 박리, 고령, 혈액요소질소 증가, 내장 침범이 있을 경우 예후가 나쁜것으로 알려져 있으며¹⁾ 최근에는 환자의 내원시 위험도 판단을 지표로 SCORTEN 지수가 사용기도 한다²³⁾. 중독성 표피 괴사 용해증에서

약 35%, Stevens-Johnson 증후군의 일부에서는 안구 건조, 편평상피화생, 결막과 각막의 혈관신생, 검구유착, 점모양각막염안구 등의 합병증을 보이며, 그의 불규칙한 색소침착, 점막의 지속적인 미란, 포경, 비정상적인 손발톱의 성장 등의 합병증이 나타날 수 있으나¹⁾ 본 증례에서는 특별한 합병증은 발생하지 않았다.

요 약

저자들은 oxcarbazepine이 비록 빈도는 낮으나 Stevens-Johnson 증후군과 같은 치명적인 합병증을 야기할 수 있으며 이에 대해 약제 처방시 충분히 인식하고 있어야 할 것으로 생각하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 옥스카바제핀, 스티븐스 존슨 증후군

REFERENCES

- 1) Roujeau JC, Stern RS. *Severe cutaneous adverse reaction to drugs. N Engl J Med 331:1272-1285, 1994*
- 2) 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 129:92-96, 1993*
- 3) Schopf E, Stuhmer A, Razany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: an epidemiologic study from West Germany. Arch Dermatol 127:839-842, 1991*
- 4) Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, Walker AM. *The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: a population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. Arch Dermatol 126:43-47, 1990*
- 5) Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F, Mockenhaupt M, Paoletti C, Shapiro S, Shear N, Schopf E, Kaufman DW. *Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 333:1600-1607, 1995*
- 6) Kalis MM, Huff NA. *Oxcarbazepine, an antiepileptic agent. Clin Ther 23:680-700, 2001*
- 7) Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L, Mikkelsen M, Pedersen B, Sabers A,

- Worm-Petersen J, Andersen D, Jensen PK. *Therapeutic experiences with 947 epileptic outpatients in oxcarbazepine treatment. Acta Neurol Scand* 87:224-227, 1993
- 8) Roujeau JC, Guillaume JC, Febre JP, Penso D, Flechet ML, Girre JP. *Toxic epidermal necrolysis(Lyell syndrome): incidence and drug etiology in France, 1981-1985. Arch Dermatol* 126:37-42, 1990
 - 9) Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, Schrober W, Goerttler E, Ring J, Schopf E. *Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol* 135:6-11, 1996
 - 10) Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, Touraine R. *Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. Arch Dermatol* 123:1160-1165, 1987
 - 11) McKenna JK, Lerferman KM. *Dermatologic drug reactions. Immunol Allergy Clin North Am* 24:399-423, 2004
 - 12) Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, Mellits ED, Bross DS. *Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. J Pharmacol Exp Ther* 217:386-389, 1981
 - 13) Knowless SR, Uetrecht J, Shear NH. *Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolic syndromes. Lancet* 356:1587-1591, 2000
 - 14) McLean. *Oxcarbazepine: mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E. eds. Antiepileptic drugs. 5th ed. p. 451-458, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002*
 - 15) Stefani A, Pisani A, de Murtas M, Mercuri NB, Marciani MG, Calabresi P. *Action of GP47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on corticostriatal system: II. modulation of high-voltage-activated calcium currents. Epilepsia* 36:997-1002, 1995
 - 16) Schutz H, Feldmann KF, Faigle JW, Kriemler HP, Winkler T. *The metabolism of ¹⁴C-oxcarbazepine in man. Xenobiotica* 16:769-778, 1986
 - 17) Lloyd P, Flesch G, Dieterle W. *Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. Epilepsia* 35(Suppl 3):S10-S13, 1994
 - 18) Rouan MC, Lecaillon JB, Godbillon J, Menard F, Darragon T, Meyer P, Kourilsky O, Hillion D, Aldigier JC, Jungers P. *The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites. Eur J Clin Pharmacol* 47:161-167, 1994
 - 19) Beran RG. *Cross-reactive skin eruption with both carbamazepine and oxcarbazepine. Epilepsia* 34:163-165, 1993
 - 20) Garcia-Doval I, Lecleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol* 136:323-327, 2000
 - 21) Sheretz EF, Jegasothy BV, Lazarus GS. *Phenytoin hypersensitivity reaction presenting with toxic epidermal necrolysis and severe hepatitis: report of a patients treated with corticosteroid pulse therapy. J Am Acad Dermatol* 12:178-181, 1985
 - 22) Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. *Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. Ann Surg* 204:503-512, 1986
 - 23) 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* 115:149-153, 2000