

Zonisamide에 의해 유발된 스티븐스-존슨 증후군 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²알레르기연구소, ³병리학교실

이지연¹ · 박혜정^{1,2} · 박용은¹ · 김지예³ · 박경희^{1,2} · 박종원^{1,2,3} · 이재현^{1,2}

A Case of Zonisamide-Induced Stevens-Johnson Syndrome

Ji-Yeon Lee¹, Hye Jung Park^{1,2}, Yong Eun Park¹, Ji-Ye Kim³, Kyung Hee Park^{1,2}, Jung-Won Park^{1,2,3}, and Jae-Hyun Lee^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²Institute of Allergy, ³Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a rare but severe disorder typically caused by medications and characterized by mucocutaneous eruptions. Zonisamide is an antiepileptic drug that is structurally different from other drugs of the same class. It is considered safe for patient use, and few cases describing severe cutaneous adverse reactions from zonisamide have been reported. We herein report a case of zonisamide-induced SJS in a 36-year-old woman. The patient presented with a widespread erythematous maculopapular rash after taking zonisamide. The symptoms of SJS improved after zonisamide was discontinued and systemic steroids and intravenous immunoglobulins were administered. This is the first case of zonisamide-induced SJS in Korea. Although this drug is generally considered safe, we suggest that clinicians be aware of potential adverse reactions, including SJS. (Korean J Med 2015;89:368-371)

Keywords: Stevens-Johnson syndrome; Zonisamide; Anticonvulsants; Drug eruptions

서 론

스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS)과 중독성 표피괴사 용해증(toxic epidermal necrolysis, TEN)은 백만 명당 2명에서 발생하는 드물지만 치명적인 급성 피부점막질환이다[1]. SJS의 발생은 절반 이상의 경우에서 약물과 관련되어 있으며, 유럽에서 245명의 SJS 또는 TEN이 발생한 환자와 1,147명의 대조군을 대상으로 약물 사용에 따른 상대적 위험도를 비교한 대규모 연구에 따르면 항전간제, allopurinol,

trimethoprim-sulfamethoxazole 및 sulfonamide 계열의 항생제, oxicam non-steroidal anti-inflammatory drugs, chlormezanone, corticosteroids 등이 관련이 있는 것으로 보고되었다[2].

특히 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine 등의 항전간제는 SJS를 잘 일으키는 것으로 알려져 있고, 이후 약물 특이체질반응이 적은 신약들이 개발되었다[3]. 1989년 일본에서 처음 시판된 zonisamide는 나트륨 채널 및 T-type 칼슘 채널을 차단하여 작용하는 다른 항전간제와는 구조적으로 다른 benzisoxazole 파생물이다. 기존 치료에 불응하는

Received: 2014. 10. 15

Revised: 2015. 1. 13

Accepted: 2015. 6. 15

Correspondence to Jae-Hyun Lee, M.D., Ph.D.

Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1987, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: jhleemd@yuhs.ac

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

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/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

부분발작에서 zonisamide의 추가적인 치료 효과가 입증되었고, 6세 이상의 어린이에게도 사용할 수 있도록 승인되어 널리 사용되고 있는 약제이다[4]. 일본에서는 zonisamide를 사용한 환자에서 human herpesvirus 6 (HHV-6)의 재활성화와 관련된 과민증후군 발생[5] 및 TEN이 발생한 문헌보고가 있었고[6], 5,368명을 대상으로 한 시판 후 조사에 따르면 1-2%에서 피부 발진, 14명(0.1% 미만)에서 SJS, 2명에서 TEN이 발생한 보고가 있었으나 이에 대한 국내 증례보고는 없었다. 저자들은 zonisamide에 의해 발생한 SJS 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○○, 36세 여자

주 소: 3일 전부터 발생한 전신 피부 발진

과거력: 환자는 간헐적으로 발생한 발작으로 뇌전증 진단 받고 lamotrigine 25 mg 1주 복용 후 50 mg로 증량하여 2주간 복용한 후 국소 두드러기 발생하였다. divalproex 500 mg으로 약제를 변경하고 두드러기는 호전되었으나 2주 뒤 전신 근간대성경련 발생하여 zonisamide 100 mg로 변경, 일주일 뒤 200 mg로 증량하였다. 환자는 zonisamide 복용 시작 4주 후에 급성 기침, 가래, 열감, 인후통의 증상이 있어 이비인후과 내원하여 상기도 감염에 준하여 6일간 tramadol/acetaminophen, mosapride, cefdinir를 투약 받았다.

현병력: Zonisamide 복용 5주 뒤, tramadol/acetaminophen, mosapride, cefdinir 복용 5일 뒤 오른쪽 발등에 소양증 동반한 발진이 발생하며 전신으로 급격히 진행하였고, 구강 내 심한 통증을 동반하는 궤양이 발생하였다. 다음 날 zonisamide 및 tramadol/acetaminophen, mosapride, cefdinir 중단하고 levetiracetam 500 mg으로 변경 및 ebastine 투약 시작하였으나 피부 발진이 더욱 악화되어 본원 응급실을 통해 입원하였다. 전신

쇠약, 발열 및 오한을 호소하였다.

진찰 소견: 내원 당시 맥박 분당 71회, 호흡 분당 16회, 체온 37.9°C, 혈압 110/70 mmHg이었고, 입술과 혀의 백태 및 홍반을 동반한 구강 점막염이 있었으며, 점막을 포함한 10% 이상의 전신 표피를 침범하는 다양한 크기의 홍반성의 반구진 발진이 관찰되었다(Fig. 1). 청진상 천명, 수포음은 들리지 않았고, 복부는 편평하고 부드러웠으며 간 및 비장비대는 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사상 백혈구 3,900/μL (호중구 2,290/mL [58.8%]) 림프구 800/mL [20.6%] 호산구 380/mL [9.7%]), Hb 12.6 g/dL, Hct 38.7%, 혈소판 258,000/μL이었고, 일반화학검사상 tCO₂ 21 mmol/L로 감소한 것 외 특이 소견은 없었다. 적혈구 침강속도 30 mm/hr, C-반응단백 14.1 mg/L로 상승되었다. HHV-6 검사는 시행하지 못하였다. 흉부방사선 검사상 우측 하부 폐야의 음영 증가되어 폐렴이 동반된 것으로 보였고, 심전도는 분당 58회의 동성 서맥이었다.

세극등검사: 입원하여 시행한 안과 검사상 결막의 미란 소견 보였다.

조직검사: 2병일째 몸통에서 편치생검을 시행하였고, 다형홍반(erythema multiforme)에 합당한 소견이 확인되었다(Fig. 2).

치료와 경과: 입원하여 SJS에 준하여 methylprednisolone 62.5 mg 정맥 투여, 양안에 예방적 국소 스테로이드(flucmetholone oph.sol 0.1%) 안약 점안 및 구강 점막염에 대해 중조 가글(sodium bicarbonate gargle), 스테로이드 가글(ampicillin, prednisolone gargle), 인후 캔디다 감염 예방을 위해 항진균제(fluconazole syrup)를 복용하였다. 1병일째 피부 병변 범위 넓어지는 소견이 보여 intravenous immunoglobulin 1 g/kg 3일간 추가로 투약을 시작하였다. 이후 피부 병변 및 구강 점막염 호전 소견을 보여 5병일째 methylprednisolone 40 mg로 감량, 8병일째 30 mg로 감량하였으며, 재시행한 세극등 검사상 결막 미란 호전 소견을 보였고 시력 이상소견은 없었다. 10병일



Figure 1. Images of the patient's skin lesions upon admission. The patient showed (A) multiple whitish plaques, oral mucositis, and (B) erythematous maculopapular rashes on the anterior chest.

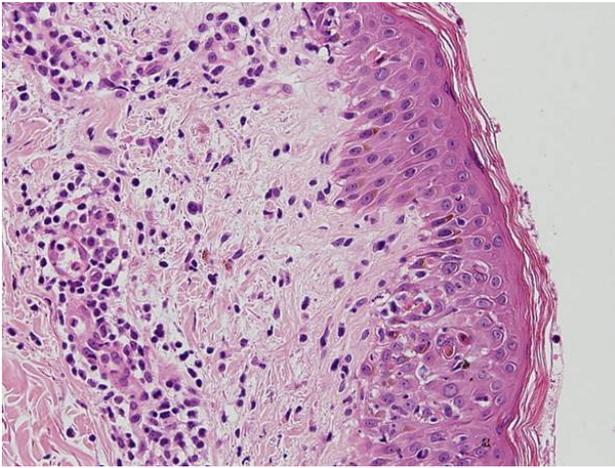


Figure 2. Histopathological examination of the skin biopsy. Consistent with erythema multiforme, mild spongiosis and epidermal lymphocytic exocytosis was observed with mild perivascular lymphocytic infiltration (H&E stain, $\times 100$ magnification).

째 prednisolone 20 mg로 변경하여 퇴원하였다. 외래 추적 관찰하면서 피부 병변은 모두 호전되어 스테로이드 감량하여 중단하였으며, 이후 뇌전증에 대해서는 levetiracetam 1,000 mg 유지 중이다. 환자는 high resolution HLA-B typing상 HLA-B*1301, HLA-B*5101 allele을 가지고 있었고, score of toxic epidermal necrosis (SCORTEN)은 나이 36세, 동반된 악성종양 및 빈맥 없으며, 표피박리면적 10% 이상, serum urea 2.64 mmol/L, serum glucose 4.83 mmol/L, tCO₂ 21 mmol/L로 1점이었다.

고 찰

SJS와 TEN은 약물 또는 기타 감염 등에 의해 나타날 수 있는 심각한 급성 피부점막질환으로, 두 질환은 근본적으로 동일한 기전에 의해 발생하는 것으로 생각된다. 표피 박리 면적에 따라 체표면적의 10% 이하를 침범했을 때는 SJS, 30% 이상을 침범했을 때는 TEN으로 분류한다. 피부의 반, 수포형성, 박리가 특징적이며, 눈, 구강 및 식도점막 등의 소화기계 통 침범이 있을 수 있다. 심한 경우 폐렴 및 심부전 등에 이르기도 하며, 사망률은 SJS는 5% 미만이나 TEN은 30%에 달한다[7]. 예후를 예측하기 위해 SCORTEN 점수를 사용하고 있으며, SCORTEN은 환자의 표피박리면적, 나이, 악성종양 유무, 빈맥, 혈청 요소, 혈청 포도당, 혈청 중탄산염 수치를 점수화하여 예후를 표준화하여 나타낸다[8]. 본 환자에서는 SCORTEN 1점으로 이로 인해 예측되는 사망률은 3.2%였다. 본 환자에서 tramadol/acetaminophen, cefdinir 복용 후 5일 만에

증상이 나타났지만 저자들이 zonisamide를 원인약물로 판단한 것은, 평소 환자가 acetaminophen 복용 시에는 증상이 없었으며 SJS를 유발하기에는 투약기간이 다소 짧았다고 생각하였기 때문이다. 환자의 임상 경과를 볼 때 SJS에서 피부증상 전에 선행하는 전구증상(열감, 인후통, 기침)을 상기도 감염으로 생각하고 상기 약제를 복용하였을 것으로 추정된다[1].

본 환자에서 약물유해반응 인과관계 평가를 보면, 전신의 반점구진상 피부발진, 구강점막 탈락 등의 SJS의 임상증상이 있었고, zonisamide 투여 5주 뒤부터 상기 증상이 나타났으며, 약제를 중단하고 스테로이드 및 immunoglobulin gamma를 투여한 후 증상의 호전을 보여 naranjo scale 6점(probable adverse drug reaction), world health organization-uppsala monitoring centre causality category상 probable/likely로 SJS의 원인 약물로 인과성을 가진다고 생각할 수 있다.

SJS의 기전은 아직 완전히 알려지지 않았지만, 세포독성 T림프구의 약물에 대한 과민 반응이 중요한 역할을 하며 예측이 불가능하다. 하지만 최근에는 몇 가지 약제에 대한 인체 백혈구 항원과의 연관성이 알려져, HLA-B*1502 allele은 carbamazepine에 의한 SJS 및 TEN 발생을 높이며 HLA-B*5801 allele은 allopurinol에 의한 약물 유해반응 발생 빈도를 높이는 것으로 알려져 있다. 특히 동양인에서는 carbamazepine을 사용하기 전 HLA B*1502 typing을 하고 약제를 사용하고 있으나, 아직은 인종과 약제에 따라 다르게 나타나기 때문에 널리 통용되기는 힘든 상태이다[9].

항전간제는 기면, 어지러움, 인지 장애 등의 용량의존적인 A형 약물유해반응뿐만 아니라, drug rash, eosinophilia and systemic symptom syndrome 증후군, SJS, TEN, 과립구감소증, 간독성 등의 용량 비의존적이고 예측이 불가능한 B형 약물 유해반응도 나타낼 수 있다. Zonisamide는 안정성이 확립되어 최근 널리 사용되고 있는 항전간제로 흔히 알려진 유해반응으로는 기면, 어지러움, 인지장애, 두통, 경미한 피부발진, 신장 결석 등이 있으며, 현재까지 보고된 SJS 또는 TEN 발생사례는 드물다[3].

본 증례는 뇌전증 치료를 위해 zonisamide를 투약한 환자에서 일어난 SJS로 국내 보고는 처음이며, 나타난 유전형은 HLA-B*1301, HLA-B*5101으로 SJS와 유전형의 연관성을 이야기할 수는 없으나 이에 대해서는 앞으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각되며 zonisamide와 HLA typing과의 연관성이 발견된다면 미리 SJS 등의 발생을 예측할 수 있을 것이다. 또한 이전 여러 연구를 통해 한 종류의 항전간제에 의해 피부 발진이 발생할 경우 다른 종류의 항전간제에도 피부 발

진 등이 일어날 가능성이 크다고 알려져 있으며[10], 본 환자의 경우에도 이전 lamotrigine 복용 이후 국소 두드러기가 발생했던 과거력이 있었다.

Zonisamide는 고전적 항전간제에 비해 심각한 약물 부작용은 드물어 비교적 안전한 것으로 알려져 있지만 SJS 등이 발생할 수 있으므로 zonisamide를 사용하는 환자에서 전신 피부 발진, 구내염 등이 발생할 경우 원인약물로 zonisamide도 고려해야 하며 사용상의 주의가 필요하다.

요 약

Zonisamide는 비교적 안전하다고 알려져 널리 사용되고 있는 항전간제이다. 일본에서는 약제 사용 후 드물게 SJS, TEN이 발생한 보고가 있으나 아직 이에 대한 국내 증례 보고는 없었다. 저자들은 젊은 여성 환자에서 zonisamide 사용 후 발생한 SJS 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 스티븐스-존슨 증후군; 조니사마이드; 항전간제; 약물발진

감사의 글

본 연구는 식품의약품안전처의 2014년도 지역약품안전센터 운영에 대한 사업비 지원에 의해 수행되었다.

REFERENCES

1. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-1285.
2. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-1607.
3. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48:1223-1244.
4. Sills G, Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide. *Epilepsia* 2007;48:435-441.
5. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2006;155:344-349.
6. Teraki Y, Murota H, Izaki S. Toxic epidermal necrolysis due to zonisamide associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 2008;144:232-235.
7. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med* 2011;39:1521-1532.
8. 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* 2000;115:149-153.
9. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
10. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007;68:1701-1709.