

가바펜틴에 의한 스티븐스-존슨 증후군 1예

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실

마정은 · 김현식 · 박동준 · 김호철 · 이종덕 · 황영실 · 정이영

A Case of Stevens-Johnson Syndrome Induced by Gabapentin

Jeong Eun Ma, Hyun Sik Kim, Dong Jun Park, Ho Cheol Kim, Jong Deok Lee, Young Sil Hwang and Yi Yeong Jeong

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a severe, diffuse mucocutaneous eruption causing erythematous or purpuric macules, blisters, target lesions. Other manifestations include fever and mucosal lesions (stomatitis, conjunctivitis, or urethral inflammation) accompanied by at least one other visceral organ, such as hepatic, renal or gastrointestinal involvement. SJS is essentially a drug-induced disease and common causative agents include antibacterial sulfonamides, anticonvulsant agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and allopurinol. Gabapentin is usually considered to be a

safe agent for patients with a previous history of drug allergies and there are rare cases of SJS induced by gabapentin. We experienced a 68-year-old woman who developed whole body mucosal erosions with widespread erythematous maculopapular skin rashes after ingestion of gabapentin. After discontinuation of gabapentin and use of systemic steroids, symptoms, signs and laboratory findings gradually improved. We report a case of SJS diagnosed by characteristic clinical findings with a brief review of the literature. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2007;27:283-286)

Key words: Stevens-Johnson syndrome, Gabapentin

서론

Stevens Johnson syndrome (SJS)은 다형 홍반(Erythema multiforme)보다 더 심한 점막 병변과 수포성 피부병변이 동반되며 약 10% 정도의 사망률을 보이는 급성 피부점막질환으로 1922년, Stevens와 Johnson에 의해 처음으로 보고되었다.¹⁾ 고열, 전신 쇠약감과 같은 비특이적인 증상이 있는 후에 점막과 피부에 염증성 수포가 발생하며 흔히 구강점막, 구순을 침범하여 회색의 가성막(pseudomembrane) 및 출혈성 가괴를 형성한다. 눈을 침범하여 결막염, 홍채염, 각막의 미란이 나타날 수 있으며 심한 경우 폐렴과 심부전을 일으켜 사망하는 경우도 있다. 환자에 따라서 다양한 임상양상을 보이며 원인 약제의 즉각적인 중단이 가장 중요한 예후 인자이다. 약물 부작용의 확진은 의심되는 약제로 유발 검사를 하는 것이 원칙이나 SJS과 같은 심각한 질환에서는 시행하지 않기 때문에 자세한 병력과 임상 양상으로 진단하게 된다.

SJS의 유발 원인 중에서 절반이상을 차지하는 것이 약물이며, 가장 잘 알려진 약제로는 설폰아마이드계 항생제, 항경련제, 비스테로이드성 항염증제, allopurinol, 비설폰아마이드계 항생제 등이 있다. 특히 arene oxide 대사물을 생산하는 phenytoin, carbamazepine, phenobarbital 등의 항경련제는 SJS을 잘 일으키는 약제로 알려져 있다.^{2,3)} 그러나 최근에 개발된 가바펜틴(gabapentin)은 gamma aminobutyric acid (GABA)의 유사체로 체내에서 전혀 대사되지 않고 신장으로 배설되어 arene oxide 대사물을 만들지 않으므로 간질과 신경병증성 통증 환자에게 비교적 안전하게 사용할 수 있는 것으로 알려져 왔다. 현재까지 gabapentin에 의한 SJS 발생에 대한 사례는 매우 드물며,^{4,5)} 국내에서의 증례보고는 없었다. 저자들은 gabapentin 복용 후 3주 후에 전신에 홍반성 반점구진상 피부 발진과 작은 수포, 구강 점막 탈락 등 gabapentin에 의한 SJS 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 김○○, 68세, 여자

주소: 전신에 홍반성 피부발진, 수포, 구강 점막 탈락

현병력: 내원 2개월 전 양손과 양측 다리의 감각이상과 큰

책임저자 : 정이영, 경남 진주시 칠암동 90번지
경상대학교 의학전문대학원 내과학교실, 우: 660-751
Tel: 055) 750-8826, Fax: 055) 758-9122
E-mail: dr202202@yahoo.co.kr
접수: 2007년 9월 17일, 통과: 2007년 11월 16일



Fig. 1. (A, B) Two photographs show generalized erythematous maculopapular skin rashes and bullae affecting back and neck.

력저하로 입원하여 Guillain-Barre 증후군을 진단받고 1개월 전부터 gabapentin을 복용 중, 내원 7일 전부터 미열과 전신에 가려움증을 동반한 피부발진과 수포, 구강 점막 탈락을 주소로 내원하였다. 피부발진은 몸통에서 처음 나타나서 전신으로 전파되었으며 구강 점막 탈락으로 인한 통증으로 식사를 거의 하지 못하는 상태였다.

과거력: 1년 전부터 천식과 관상동맥 질환으로 외래에서 치료 중이었다. 그 외 알레르기 비염, 아토피 피부염과 같은 알레르기 질환의 과거력이나 음식 및 약물 알레르기의 병력은 없었다. 최근 5개월 이내에 건강보조 식품이나 한약 등을 복용한 병력은 없었다.

사회력, 가족력: 흡연력과 음주력은 없었고, 특이할 만한 알레르기 질환의 가족력은 없었다.

이학적 소견: 환자는 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고, 혈압 130/90 mmHg, 호흡수 20회/분, 맥박수 84회/분, 체온 37.8°C였다. 양측 경부와 액와부 림프절 비대는 없었다. 전신에 홍반성 반점구진상 피부발진과 작은 수포, 구강 점막 탈락 소견(Fig. 1)이 관찰되었다. 급성 염증을 일으킬만한 감염질환의 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 도말검사에서 백혈구 수는 9,170/ μ L 이었고 호산구 수는 180/ μ L (총 백혈구수의 0.7%)로 정상 소견을 보였다. ESR은 정상이었으나 CRP가 11.7 mg/dL로 상승되어 있었다. 간기능 검사상 AST/ALT 21/18 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL로 정상이었으며, 요검사에서 단백뇨나 혈뇨는 없었다. 혈청 총 IgE치는 780 IU/mL로(정상범위: 1~183 IU/mL) 증가된 소견을 보였다. 내원 당시 시행한 단순 흉부 X-선 사진, 폐기능 검사, 심전도 검사는 모두 정상 소견을 보였다.

임상경과 및 치료: 천식과 관상동맥 질환으로 1년 전부터 계속 사용해 왔던 약물은 montelukast, aspirin, diltiazem, nicorandil 이었고, 최근 3개월 이내에 새롭게 추가된 약제는 내원 1달 전에 Guillain-Barre 증후군에 대한 치료제로 사용한 gabapentin과 amitriptyline이었다. 상기 두 가지 약제를 즉시 중단하고 항히스타민제와 메칠프레드니손 60 mg을 1일 4회 정주하였다. 또한 수액 및 전해질 보충, 영양 상태 교정 등 보존적인

치료를 실시하였다. 입원 5일째부터 반점구진상 피부발진이 호전되기 시작 하였고, 8일 후부터 표피가 탈락되면서 피부 병변이 호전되어 메칠프레드니손을 서서히 줄여가면서 내원 15일째 퇴원하였다. 항히스타민제와 스테로이드제로 약 2주간 치료를 시행한 후 증상은 거의 완전히 소실되었다. 이후 amitriptyline은 다시 사용하고 있지만 더 이상 SJS이 발생하지 않아 임상적으로 gabapentin이 SJS의 원인 약제임을 확인하였다. 향후 가능한 모든 항경련제 사용 금지에 대한 교육을 받은 후에 환자는 퇴원하였다. 증상이 호전되면 현재 판매 중인 항경련제로 첩포시험을 시행할 예정이다.

고 찰

SJS는 다형 홍반보다 더 심한 피부 병변으로 고열, 두통, 전신 쇠약감과 같은 전신증상과 체표면적 10% 이내의 수포 형성, 특히 여러 곳의 점막을 침범하는 중증의 급성 피부점막질환이다. 유병률은 낮지만 모든 연령, 성별, 인종에서 매년 10만 명 당 0.4~1.2명 정도에서 발생하는 것으로 추정된다.²⁾ 눈 점막을 침범하여 결막염이나 포도막염, 각막 궤양을 유발하고 심한 경우 약 10% 정도에서는 실명하기도 한다. 또 구강 점막을 침범하여 구내염으로 인한 인후부 통증으로 음식 섭취가 어려워 전신적인 영양상태를 악화시키기도 하며 기관지와 식도의 상피세포를 침범하여 협착을 형성하기도 한다. 전형적인 증상들은 원인약제 복용 후 1~3주 후에 시작되나 일부에서는 8주 후에 나타나기도 한다.⁶⁾ 대부분 SJS 환자는 6주 이내에 회복하지만⁷⁾ 사망률은 많게는 10%까지 보고되고 있다. 주 사망 원인은 패혈증이며 신장, 간, 폐에도 영향을 주기도 한다. 본 증례의 경우 gabapentin을 복용한 후 3주 후에 전신에 홍반성 반점구진상 피부발진과 구강 점막 침범으로 인한 구내염, 체표면적 10% 이내의 수포와 표피 탈락 등 SJS으로 내원하였다.

SJS의 병인에 대해서는 확실치 않지만 표피 독성제거 체계의 이상으로 약물대사가 비정상적으로 이루어져 각질형성세포에 독성으로 작용하거나 항원적 특성을 변형시킬 수 있고

약물 또는 대사물이 각질형성세포를 표적으로 한 세포독성 면역반응의 방아쇠 구실을 할 수 있다고 생각되고 있지만 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.^{8,9)}

SJS의 유발 원인으로 화학물질, 감염 질환, 백신 접종 등이 있으나 절반 이상에서 약물이 원인이며, 가장 잘 알려진 약제로는 설폰아마이드계 항생제, 항경련제(carbamazepine), barbiturates, 비스테로이드성 항염증제(phenylbutazone, piroxicam), allopurinol, aminopenicillins 등이 있다.^{2,3)} 우리가 흔히 사용하는 항생제들(cephalosporin, fluoroquinolone, vancomycin, anti-tuberculous drugs)과 비스테로이드성 항염증제도 종종 SJS를 유발할 수 있기 때문에 주의가 요구된다. 특히 고전적 항경련제인 carbamazepine, phenobarbital, phenytoin 등은 SJS 뿐만 아니라 발열, 반점구진상 피부발진, 림프절 비대, 간독성, 혈액학적 이상 등이 흔히 동반되는 anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS)과 같은 심각한 약물 알레르기를 유발하기도 한다.¹⁰⁾ 항경련제에 의한 심각한 약물 알레르기는 phenytoin, carbamazepine, phenobarbital 등의 약제가 대사과정에서 생성되는 arene oxide에 의해서 유발되는 것으로 추정되며 상기 항경련제는 서로 교차반응이 유발될 수 있다. 하지만 benzodiazepine 계의 valproic acid는 대사과정에서 arene oxide의 생성이 없기 때문에 상기 항경련제들과 교차반응이 거의 없거나 드물어 경련의 조절을 위해 약제를 꼭 사용해야 하는 경우에는 phenytoin, carbamazepine, phenobarbital 등의 대체 약제로서 사용이 가능하다. 하지만 valproic acid는 간으로 대사되기 때문에 간기능에 이상이 있는 경우에는 투여하지 않도록 하여야 하며 혈소판 저하증 등을 유발하기도 한다.¹¹⁾

최근에 개발된 새로운 항경련제 중의 하나인 gabapentin은 gamma aminobutyric acid (GABA)의 유사체로 작용기전에 대해서 정확히 알려져 있지는 않지만 체내에서 전혀 대사되지 않고 신장으로 배설되어 phenytoin, carbamazepine, phenobarbital 등에 의한 심각한 약물 알레르기가 유발된 간질 환자에게도 일반적으로는 안전하게 사용할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{12,13)} Gabapentin의 부작용은 불면, 피로, 어지러움, 위장관 복통, 조화운동 불능 등¹⁴⁾이 있으며 현재 까지 gabapentin에 의한 SJS 발생에 대한 사례는 매우 드물며,^{4,5)} 국내에서의 증례보고는 없었다. Gonzalez-Sicilia 등⁴⁾은 후천성 면역결핍증 환자에서 톡소포자충증(toxoplasmosis) 감염 후에 발생한 간질 발작에 gabapentin을 사용 하였고, 3일 후에 발열과 전해질 이상은 없이 전신에 홍반성 반점구진상 발진, 작은 수포, 구강 점막 탈락이 발생하였으며 병변의 조직 검사를 통하여 SJS를 진단하였다. Gabapentin을 비롯한 다른 약제를 모두 중단한 후에 피부와 점막 병변은 빠르게 호전 되었고 이후 gabapentin을 제외한 다른 약제는 계속 사용하여도 더 이상 상기 피부병변은 발생하지 않아 SJS의 원인이 gabapentin임을 확인

하였다. 또 다른 증례⁵⁾는 phenytoin과 carbamazepine을 차례로 사용한 후에 심한 SJS이 발생한 환자에서 gabapentin 사용 후 7일 후에 전신 증상, 수포, 점막 침범 없이 하지에만 국한되어 홍반성 반점구진상 발진이 나타났고 gabapentin을 즉시 중단하고 스테로이드 치료 후에 호전된 사례가 보고되어 있다. 본 증례에서는 피부병변에서 조직검사를 시행하지는 못했지만 첫 번째 증례와 같이 발열과 내부 장기(전해질, 간기능, 뇨검사 등)의 이상소견 없이 전신에 반점구진상 피부발진, 수포, 구강 점막 탈락소견 등 SJS의 임상증상이 있었다. 환자는 1년 전부터 천식과 관상동맥 질환으로 외래에서 지속적으로 통원치료를 받고 있던 중이었고, 최근 5개월 이내에 건강보조 식품, 한약 등의 복용력은 전혀 없었다. 최근 3개월 이내에 새로이 추가된 약제로는 1개월 전에 본원에서 Guillain-Barre 증후군 진단 받고 사용한 gabapentin과 amitriptyline이며, 이 두 가지 약제를 사용한 뒤 3주 후에 SJS이 발생하였다. 상기 두 가지 약제를 즉시 중단 하고 항히스타민제와 스테로이드를 사용한 후 피부 병변과 수포, 구내염 등이 거의 완전히 호전되었고, 이후 amitriptyline은 계속 사용하고 있지만 더 이상 SJS이 발생하지 않아 임상적으로 gabapentin이 SJS을 일으킨 원인 약제임을 확인하였다.

SJS의 진단에 있어서 가장 중요한 것은 약제의 복용여부에 대한 자세한 병력 청취와 전형적인 소견의 유무를 확인하는 것이며, 유사한 소견을 보일 수 있는 독성 표피 괴사증(acute exanthematous pustulosis), 탈락 피부염(exfoliative dermatitis), 급성 발진성 농포증(acute exanthematous pustulosis), 심상성 천포창, 홍반성 루푸스, 혈관염, 포도구균성 열상 피부 증후군(staphylococcal scaled skin syndrome, SSSS), 급성 편주대축주 질환과 감별을 요한다.^{2,15,16)} 병변의 조직 검사가 감별진단에 일부 도움이 되기도 하지만 감별진단이 어려운 경우에 의심되는 약제로 유발검사를 하는 것이 원칙이나 SJS과 같은 심각한 질환에서는 위험도가 높기 때문에 시행하지 않는다. 그 외에 알레르기 피부 단자시험은 전혀 도움이 되지 않으며 첩포검사, lymphocyte stimulation test 등이 도움이 될 수는 있으나 음성으로 나왔다고 해도 임상 양상이 나타나는 경우들이 있으므로 진단에 제한이 있다. 치료의 첫 번째는 가장 먼저 의심되는 약제를 중단하는 것이며, 아직도 논란의 여지가 있지만 일반적으로 SJS 발생 초기에 고용량의 스테로이드를 정주하는 것이 회복을 촉진시키고 부작용을 줄이며 생존율을 높이는 것으로 알려져 있다.^{17,18)} Tripathi 등¹⁹⁾은 67명의 SJS 환자를 대상으로 초기에 고용량(160~240 mg/일)의 메칠프레드니손을 정주하여 심각한 부작용 없이 모든 환자가 회복하였다고 보고 하였다. 본 증례의 경우에서도 스테로이드를 고용량(160~240 mg/일)으로 사용하였고 약 2주경에 피부병변과 수포 등의 임상소견들이 호전되었다.

Gabapentin은 고전적 항경련제에 비해서 심각한 약물 알레르기를 일으키지 않기 때문에 간질과 신경병증성 통증 환자에게 비교적 안전한 것으로 알려진 약제로 알려져 있으나 드물게 gabapentin도 SJS을 유발할 수 있으므로 gabapentin을 사용 중인 환자에서 전신에 피부발진과 수포성 병변, 구내염 등이 나타날 경우 SJS의 원인 약제로서 gabapentin을 고려해야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 gabapentin 복용 3주 후에 전신에 홍반성 반점구진상 발진과 작은 수포, 구강 점막 탈락 등 SJS으로 내원한 환자에서 항히스타민제와 스테로이드제 투여 후 호전된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Greenberger PA. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:S464-70
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-8
- Gonzalez-Sicilia L, Cano A, Serrano M, Hernandez J. Stevens-Johnson syndrome associated with gabapentin. *Am J Med* 1998; 105:455
- DeToledo JC, Minagar A, Lowe MR, Ramsay RE. Skin eruption with gabapentin in a patient with repeated AED-induced Stevens-Johnson's syndrome. *Ther Drug Monit* 1999;21:137-8
- French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006;55:9-16
- Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a clinical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:763-75
- Shiohara T, Chiba M, Tanaka Y, Nagashima M. Drug-induced, photosensitive, erythema multiforme-like eruption: possible role for cell adhesion molecules in a flare induced by Rhus dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:647-50
- Shear NH, Spielberg SP, Blake DA. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986;105:179-84
- Richard S, Karen H. A proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:874-6
- Lackmann GM. Valproic-acid-induced thrombocytopenia and hepatotoxicity: discontinuation of treatment. *Pharmacology* 2004; 70:57-8
- Hamer HM, Morris HH. Successful treatment with gabapentin in the presence of hypersensitivity syndrome to phenytoin and carbamazepine: a report case of three cases. *Seizure* 1999;8:190-2
- Curry WJ, Kulling DL. Newer anti-epileptic drugs: Gabapentin, Lamotrigine, Felbamate, Topiramate and Fosphenytoin. *Am Fam Physician* 1998;57:513-20
- Dichter MA, Brodie MJ. New epileptic drugs. *N Engl J* 1996; 334:1583-90
- Melish ME, Glasgow LA. The staphylococcal scaled skin syndrome: development of an experimental model. *N Engl J Med* 1970;282:1114-9
- Roujeau JC, Bourseau C, Bernard P, Lok C, Plantin P, Claudy A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-8
- Cherian S, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, Latall J. The outcome of Stevens-Johnson syndrome treated with corticosteroids. *Allergy Proc* 1995;16:151-5
- Fine JD. Management of acquired bullous skin disease. *N Engl J Med* 1995;333:1475-84
- Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, Greenberger PA, McGrath KG, Zeiss CR, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:101-5