

유아에서 B형간염 예방접종후 발생한 다형홍반양 발진 1례

가톨릭대학교 의과대학 피부과학교실

신현민·박영민·김진우·김시용

서 론

다형홍반(Erythema multiforme)은 여러가지 항원에 대한 과민반응으로 피부 및 점막에 특징적인 피부병변이 발생하는 급성 피부질환이다¹⁾. 이질환의 원인 인자로는 세균, 바이러스, 진균 등의 균감염이나 여러가지 약제의 복용 등이 대표적이나, 이외에도 음식물, 알레르기성 피부접촉물, 물리적 인자, 교원질환, 악성 종양 및 호르몬 변화 등도 유발인자가 될 수 있다^{1,2)}. 이중 BCG, 두창, DPT, MMR 및 간염 등의 예방접종후 발생한 다형홍반의 증례가 외국 문헌상에서 종종 보고 되었다¹⁾. 국내에서도 이러한 예방접종이 보편화되고 특히 B형 간염에 대한 관심이 증가되어 B형 간염 예방 주사를 맞는 사람의 수가 매년 증가하고 있으나, B형 간염 예방접종후 발생한 다형홍반의 증례를 국내 문헌상에서 찾아 볼 수 없었다.

본 증례에서는 생후 1개월된 유아에서 B형 간염의 추가 접종후 발생한 다형홍반양 발진 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 허○○, 남아, 생후 1개월

초진일: 1994년 4월 13일

주소: 사지와 안면, 경부 등에 대칭적으로 발생한 홍반 및 부종성 판

현병력: 내원시 2차 B형 간염백신(혜파신, 0.5ml) 접종후 2시간만에 홍반성 반이 얼굴, 목부위에서 생기기 시작하여 점차 사지말단 부위까지 발생하였다.

가족력: 특이 사항 없었다.

과거력: 출생직후 1차 B형 간염 예방접종(혜파신, 0.5ml)을 별다른 부작용 없이 마쳤고, 내원 6일전에는 감기증상이 있어서 소아과 의원에서 phenobarbital, amoxicillin, triprolidine, ibuprofen 등의 약제로 3일간 치료받았다.

이학적 소견: 특이 사항 없었다.

피부소견: 얼굴과 목, 사지 등에 경계가 뚜렷한 5cm 정도 크기의 원형의 홍반 및 부종성 판들이 관찰되었고(Fig. 1), 좌측 허벅지에는 과녁모양의 홍반성 판이 관찰되었다(Fig. 2).

검사실 소견: 일반혈액검사상 백혈구수는 14300/mm³, 적혈구 침강 속도는 34mm/hr로 증가되어 있었다. 그외 일반혈액검사, 뇨검사, 대변검사, 인

후 배양검사, B형 간염 바이러스 표면 항원/항체 (HBsAg/Ab), 단순포진 바이러스에 대한 IgG 및 IgM 항체, 흉부X선 검사상 정상 범위이거나 음성소견을 보였다.

병리조직학적 소견: 표피에는 일부에서 경미한 과각질화와 극세포증이 관찰되었고 진피에서는 혈관주위에 단핵구들의 침윤이 보였다.

치료 및 경과: 3일간의 경구용 항히스타민제의 복용과 스테로이드 제제의 국소 도포로 피부 병변은 색소침착 없이 소실되었다.



Fig. 1. Multiple round erythematous patches on the perioral area, neck & upper extremities



Fig. 2. Multiple round edematous or targe-toid erythematous plaques on the left thigh

고 찰

다형홍반은 주로 사지의 신측면에 경계가 뚜렷한 원형 모양의 홍반성 구진들이 대칭적으로 발생하며 높은 재발율을 특징으로 하고 2~3주의 임상경과를 갖는 급성 피부 질환이다^{1,2)}. 다형홍반을 발생시키는 원인은 많으나 큰 범주로 나누어 감염, 약제, 예방접종, 국소 도포제, 종양, 교원질환, 물리적 인자, 음식물 등으로 구분될 수 있다^{1,2)}. 그러나 지금까지 확실한 유발인자로 규명된 것은 단순포진 바이러스, mycoplasma, 약제 정도에 불과하다²⁾. 본 증례에서 환아는 2차 간염백신을 접종한 2시간 후에 급성으로 피부 발진이 발생하여 간염백신에 의한 다형홍반양 발진의 가능성이 가장 컸으나, 환자의 과거력상 발병 6일 전에 상기도 감염증상으로 개인의원에서 3일간 약물치료를 받았기 때문에 감염이나 약제의 가능성을 고려해 보아야 했다.

첫째로 약제에 의한 경우 환자가 상기도 감염 치료제로 복용한 약은 phenobarbital, amoxicillin, triprolidine, ibuprofen 등 이었고, 이중 phenobarbital이나 amoxicillin은 다형홍반을 흔히 일으킬 수 있는 약제로 알려져 있다^{3,5)}. 그러나 약제에 의한 다형홍반은 사지뿐만 아니라 체간에도 호발하며 홍반이 융합된 판 또는 대수포 등의 비전형적인 병변을 보이는 예가 대부분이고 병리조직학적으로 주로 광범위한 각질세포의 괴사를 특징으로 하는 표피의 변화가 현저한 것으로 알려져 있다^{2,6)}. 본 증례에서는 임상적으로 안면 및 사지에 대칭적으로 홍반 및 부종성 판이 발생하였으나, 다형홍반의 특징적인 병변인 과녁모양의 병변이 미미하였고 항히스타민제 및 국소 부신피질 호르몬제 등의 대증요법만으로 3일만에 피부병변이 좋아졌으며, 병리조직학적 소견으로 표피 일부분에서 미약한 과각화증과 극세포증만이 관찰됨으로써 약제에 의한 다형홍반에서 전형적으로 볼 수 있는 임상 양상 및 병리조직학적 소견과 비교할 때 다소의 차이를 보였다.

둘째로 감염에 의한 경우 세균과 바이러스에 의한 감염의 경우로 크게 나눌 수 있다. 다형홍반을 자주 유발하는 세균으로 streptococcus, salmonella, pseudomonas, proteus 등 여러 가지가 알려져 있다²⁾. 본 증례에서는 과거력상 상기도 감염이 주증상이었으므로 임상에서 쉽게 시행할 수 있는 인후 배양검사와 ASO 혈청검사를 실시하였으나 음성 내지 정상 소견을 보였다. 바이러스에 의한 감염의 경우 원인 바이러스로 단순포진 바이러스가 30~40% 정도를 차지하고 그외에 Epstein-Barr virus, vaccinia, mump virus, measles virus, influenza virus, varicella-zoster virus, adenovirus 등 많은 종류가 보고 되어져 왔다²⁾. 본 증례에서는 과거력상 환아에서 단순포진의 병력은 없었으므로 모체로부터의 수직감염에 의한 단순포진 바이러스의 잠복감염을 의심하여 단순포진 바이러스에 대한 IgG, IgM 항체검사를 실시하였으나 음성의 결과를 얻었다. 바이러스에 의한 상기도 감염의 가능성도 고려하여야 하였는데 이러한 보고들에서는 원인 바이러스가 일으킬 수 있는 특징적인 증상을 동반하였고, 특히 상기도 감염을 일으킬 수 있는 influenza virus나 adenovirus 등에 의한 경우 심한 상기도 감염 증상과 전신 증상이 동반되었다⁷⁻⁹⁾. 본 증례에서는 B형 간염 예방접종 6일전에 상기도 감염 증상이 3일동안 경하게 나타났었고 단순포진 바이러스 이외에 다른 바이러스 감염에 대한 객관적인 검사가 시행되지 않아서 이러한 바이러스 감염에 의한 다형홍반의 가능성을 완전히 배제할 수 없었다.

셋째로 본 증례에서 임상적인 인과관계로 보아 가장 가능성이 큰 간염 백신에 의한 경우로서 B형 간염 바이러스 항원에 의한 가능성과 백신에 포함된 흡착제 혹은 보존제 등에 의한 가능성을 고려하여야 했다. 간염백신에 포함된 흡착제로는 수산화 알루미늄 겔, 보존제로는 치메로살이 흔히 사용되는데 이러한 성분들은 다른 예방백신에도 흔히 사용되는 성분으로서 본 증례에서는 2차 감염 예방접종 6주후 같은

흡착제와 보존제가 포함된 DPT 예방접종을 실시하였으나 별다른 부작용은 관찰되지 않았다. B형 간염 바이러스 항원에 의한 다형홍반의 발생은 간염백신으로 발생한 예에서 뿐만 아니라 B형 간염에 감염된 예에서도 보고된 바 있고 전자의 경우는 후자보다 드물어서 외국 문헌상 9예 정도만이 보고되었다^{10,12)}. B형 간염 예방 접종후 발생한 다형홍반의 증례들을 고찰해 본 결과 연령분포는 24에서 61세로 평균연령은 36세 였고, 백신 접종후 다형홍반이 발생하기까지의 평균 잠복기는 4일 정도 였으며 접종시기에 있어서는 2예에서 1차 접종후, 7예에서 2차 접종후에 발생하였다. 또한 발열, 무력감, 관절통 등의 전신 증상이 동반된 경우는 1예, 상기도 감염증상이 동반된 보고는 2예에서 나타난 것으로 요약할 수 있었다(Table 1)¹⁰⁻¹²⁾. 본 증례에서는 유병기간이 3일로 다른 증례에 비하여 짧았고 연령상 신생아에서 발생한 점이 특징적이었다. 이러한 이유는 우리나라가 B형 간염 유행 지역으로서 간염 예방접종이 신생아 기본접종에 포함되어 있어 신생아나 유아에 발생할 가능성이 높기 때문일 것으로 생각된다.

바이러스에 의한 다형홍반의 발병 기전은 아직 규명되어 있지는 않지만, 바이러스 항원에 대한 항체 의존성 세포독성기전이나 순환 면역 복합체 매개성 또는 세포 매개성 지연형 과민반응 기전 혹은 이들의 복합적인 기전들이 관여하리라 추측하고 있다^{13,14)}.

본 증례에서는 간염백신 주사시 흔한 부작용으로 알려진 접종부위의 국소반응에 의한 피부 부작용은 없었고 3일간의 국소 스테로이드 체제의 도포와 항히스타민제 경구투여로 병변이 거의 소실되었다. 본래 2차 접종 4주후에 실시 예정이었던 3차 추가접종은 2차 접종 1개월후 시행한 환아의 혈청검사상 이미 충분한 항체가 형성되었고 추가접종이 환아에 미칠 위험성을 고려하여 시행하지 않았다.

Table 1. Review of Cases of Erythema Multiforme(EM) after Hepatitis B Vaccination in the literature

Sex/ Age (yr)	No. of doses	Onset of symptoms, (day)	Concomitant drug use	Reference	Clinical features
F/25	2	7	Phenytoin	10	EM on leg, arm & abdomen history of allergy
F/59	2	2	None	10	Recurrent episodes of EM on palm, axillae, wrist & trunk
F/40	2	9	Methyldopa, hydrochlorothiazide and triamteren	10	Treated for more than 1 wk
M/31	1	7	None	11	Accompanied by fever, malaise, arthralgia recovered after 4 wk.
F/57	2	1	Diazepam cimetidine	10	Biopsy on post. trunk & arm with dermal edema, eosinophilia & lymphocytic vasculitis
F/30	1	1	None	10	History of EM, both upper extremities, recovered after 19 days
F/24	2	1	Oral contraceptives	10	Covering most of the body with no mucosal involvement, recurred 3 wk after infection of upper respiratory tract
F/61	2	Not applicable	None	10	Accompanied by influenza like symptom & stomatitis
F/27	2	7	None	12	No history of EM or infection
M/1 Month	2	2hrs	Phenobarbital, amoxicilline, triprolidine, ibuprofen	present case	EM on upper & lower extremities, face, recovered after 3 days

결 론

우리나라의 B형 감염 바이러스에 의한 감염이 많이 발생하는 유행지역의 하나로 B형 간염백신은 신생아의 기본접종에 포함되어 있고 이후 모든 연령층에서도 널리 권장되고 있어 이에 의한 부작용의 가능성은 높으나 지금까지 B형 간염백신에 의한 다형홍반의 발생은 국내문헌상에 보고된 바 없다. 저자들은 생후 1개월된 신생아에게 B형 간염백신 2차 접종 후 발생한 다형홍반 양 발진 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

gories;infections, drugs, vaccination, topical agents, collagen diseases, malignancy, physical factors, foods, etc. But only a limited number are well documented as possible causing agents, which are herpes simplex virus, mycoplasma and drugs. Nine cases of erythema multiforme associated with hepatitis B vaccination have been reported so far in the world. We describe 1-month-old baby with erythema multiforme like eruption occurring after second hepatitis B vaccination. Key words:Erythema multiforme, Hepatitis B vaccination

— Abstract —

A Case of Erythema Multiforme Like Eruption Associated with Hepatitis B Vaccination

Hyun Min Shin. M. D. .

Young Min Park. M. D. .

Jin Wou Kim. M. D. .

Si Yong Kim, M.D.

Department of Dermatology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Erythema multiforme is an acute, self-limited syndrome with distinctive skin lesions. Hundreds of factors causing erythema multiforme are summarized to several cate-

참 고 문 헌

- 1) Elias PM, Fritsch PO:Erythema multiforme. In Dermatology in General Medicine. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al(eds), 3rd ed, p555—563:McGraw Hill Book Co, New York, 1987
- 2) Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG: Erythema multiforme:A critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. J Am Acad Dermatol 8: 763—775, 1983
- 3) Bottiger LE, Strandberg I, Westerholm B:Drug-induced febrile mucocutaneous syndromes. Acta Med Scand 198:229—233, 1975
- 4) Strom J:Aetiology of febrile mucocutaneous syndromes with special reference to the provocative role of infections and drugs. Acta Med Scand 201: 131—136, 1977

- 5) Pollack MA, Bark PG, Nathanson G: Mucocutaneous eruptions due to antiepileptic drug therapy in children. *Ann Neurol* 5:262-267, 1979
- 6) Finan MC, Schroeter AL: Cutaneous immunofluorescence study of erythema multiforme: Correlation with light microscopic patterns and etiologic agents. *J Am Acad Dermatol* 10:497-506, 1984
- 7) Prutkin L, Fellner MJ: Erythema multiforme bullosum. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 51:429-434, 1971
- 8) Williamson DM: Erythema multiforme in infectious mononucleosis. *Br J Dermatol* 91:345-346, 1974
- 9) Yaffee HS: Erythema multiforme caused by Coxsackie B5: A possible association with epidermal pustular stomatitis of children. *Arch Dermatol* 82:737-41, 1976
- 10) Milstein JB, Kuritsky JN: Erythema multiforme and hepatitis B immunization. *Arch Dermatol* 122:511-512, 1986
- 11) Feldshon SD, Sampler RE: Reaction to hepatitis B virus vaccine. *Anntiol Intern Med* 100:156-157, 1984
- 12) Wakeel RA, White MI: Erythema multiforme associated with hepatitis B vaccine. *Br J Dermatol* 126:94-95, 1992
- 13) Imamura S, Yanase K, Taniguchi S: Erythema multiforme: Demonstration of immune complexes in sera and skin lesions. *Br J Dermatol* 102:161-166, 1980
- 14) Kazmierowski JA, Peizner DS, Wuepper KD: Herpes simplex antigen in immune complexes of patients with erythema multiforme. *JAMA* 247:2547-2550, 1982