

페니토인에 의한 횡문근융해증이 동반된 항경련제 과민반응 증후군 1예

동아대학교 의과대학 내과학교실¹, 피부과학교실², 신경과학교실³

김영훈¹ · 이채욱² · 김기호² · 김상호³ · 신봉철¹ · 서효림¹ · 김보경¹ · 허정훈¹ · 양두경¹ · 이수걸¹ 손준희¹

Rhabdomyolysis as a Manifestation of Phenytoin-induced Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome

Young-Hoon Kim¹, Chae-Uk Lee², Ki-Ho Kim², Sang-Ho Kim³, Bong-Chul Shin¹, Hyo-Rim Seo¹, Bo-Kyung Kim¹, Jeong-Hun Heo¹, Doo-Kyung Yang¹, Soo-Keol Lee¹ and Choon-Hee Son¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Dermatology and ³Neurology, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

Anticonvulsant hypersensitivity syndrome (AHS) is a multi-systemic disorder with cutaneous changes and typical blood abnormalities that may be triggered by any of the aromatic anticonvulsant drugs. Hepatic involvement is most common among internal organ involvements. Rhabdomyolysis is a rare manifestation of AHS. We present the case of a woman who, following phenytoin treatment, developed AHS with rhabdomyolysis. A 21-year-old woman was consulted to Allergy Clinic due to fever, rash, myalgia, and marked periorbital and facial edema that developed 10 days after the start of phenytoin therapy for seizure. Her hospital

course was remarkable with an increased serum creatine phosphokinase level of 8,576 IU/liter. Peripheral blood cell counts showed eosinophilia (1,100/ μ L) and thrombocytopenia (112,000/ μ L). Liver function tests revealed increased levels of liver enzymes (AST/ALT=1,001/611 IU/L) and hyperbilirubinemia (total bilirubin/direct bilirubin=2.9/1.6 mg/dL). After the discontinuation of phenytoin and treatment with oral prednisolone for three weeks, her skin lesion and laboratory abnormalities improved. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007;27:66-69)

Key words: Phenytoin, Drug hypersensitivity, Rhabdomyolysis

서론

항경련제 과민반응 증후군(anticonvulsant hypersensitivity syndrome, AHS)은 페니토인, 페노바르비탈, 카르바마제핀 등의 약물 투여 후 발생되는 발진, 고열, 림프절 비대와 내부 장기 침범, 그리고 호산구 또는 비정형 림프구의 증가를 특징으로 하는 중독한 전신 약물 이상반응이다.¹⁾ 임상양상은 환자에 따라 매우 다양하며 쉽게 이용할 수 있는 확진 방법이 없어 대개 병력이나 임상 증상을 통해 진단하게 된다. 동반되는 장기 침범으로는 세포용해성 간염이 흔한 것으로 알려져 있다. 그 외에도 전격성 간염, 호산구성 간질성 폐질환, 간질성 신질환, 심장막염, 심근염과 췌장염 등이 발생할 수 있으며,^{1,2)} 치명적인 다장기 부전으로 발전할 수도 있다. 횡문근융해증 또는 근염이 발생한 경우는 AHS의 내

부 장기 침범소견으로 흔하지 않으며,^{3,4)} 국내에서는 아직 보고가 없다.

저자들은 페니토인 복용 후 호산구증다증, 간염, 횡문근융해증 등의 소견을 보인 환자 1예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 이○○, 여자, 21세

주소: 고열, 피부발진, 얼굴부종

현병력: 내원하기 하루 전부터 의식소실 및 간질 증상을 보여 이의 조절과 검사를 위해서 본원 응급실로 전원되었다. 신경과에 입원 후 항전간제 페니토인을 투여 후 10일이 지나면서부터 고열, 피부발진, 얼굴부종 등의 증상이 발현되어 알레르기내과로 의뢰되었다.

과거력 및 가족력: 특이 소견 없었다.

진찰소견: 진찰 당시 환자는 급성 병색이었으며 혈압은 130/80 mmHg, 맥박 96회/분, 호흡수 26회/분, 체온 39°C였다. 결막은 창백하지 않았으며 공막에 경한 황달 소견이 관찰되었다. 진찰 상 흉부 우하부에서 나음이 청진되었다. 경

책임저자 : 이수걸, 부산광역시 서구 동대신동 3가 1번지
동아대학교 의과대학 내과학교실, 우: 602-714
Tel: 051) 240-2810, Fax: 051) 242-5852
E-mail: skleeai@dau.ac.kr

접수: 2007년 1월 1일, 통과: 2007년 2월 28일

Table 1. Laboratory findings according to days after admission

	Days after admission								
	10	12	14	15	16	17	19	20	25
WBC* ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	16,700	11,600	5,100	10,780	15,300	11,900	5,520	4,270	11,600
Eosinophils ($/\mu\text{L}$)	350	1,950	1,100	1,310	980	1,320	220		50
AST [†] (IU/L)	134	164	1,101	705	251	131	78	76	16
ALT [‡] (IU/L)	181	176	611	627	465	317	175	172	43
CK [§] (U/L)	253	4,613	8,576	5,934	2,154	1,126	523	427	14
LDH (IU/L)	622	966	2,904	3,316	1,721	985	787	536	313
Prednisolone (mg/day)	20	20	60	60	60	60	60	60	40

*white blood cells, [†]aspartate aminotransferase, [‡]alanine aminotransferase, [§]creatinine kinase, ^{||}lactic dehydrogenase.

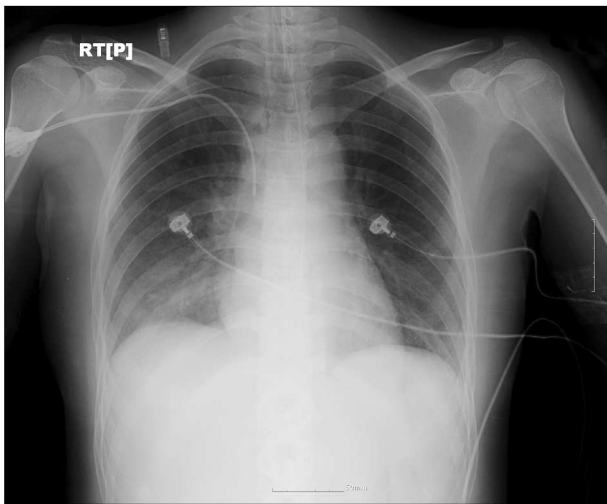


Fig. 1. Chest X-ray shows diffuse infiltration on right lower lung field.

부 및 양측 서혜부에서 림프절은 촉진되지 않았다. 안면부에 심한 부종이 관찰되었으며, 체간의 전, 후부에 광범위한 발진이 관찰되었다.

검사실 소견(Table 1): 알레르기내과로 의뢰된 당일 검사소견은(입원 14일째), 말초 혈액 검사에서 혈색소 9.3 g/dL, 헤마토크리트 26.8%, 백혈구 $5,100/\text{mm}^3$ (중성구 64.2%, 림프구 11.9%, 호산구 22.1%), 혈소판 $112,000/\text{mm}^3$ 이었으며 총 호산구는 $1,100/\text{mm}^3$ 이었다. 혈청 생화학 검사에서 총단백 5.7 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, AST/ALT 1,011/611 IU/L, 총 빌리루빈 2.9 mg/dL, LDH는 3,691 IU/L, creatinine kinase (CK)는 8,576 U/L이었다. 소변 검사에서 미오글로빈(myoglobin)이 양성반응으로 나타났다. 혈청 검사에서 A, B 및 C 형 간염에 대한 검사에서는 특이 소견이 없었다. 또한 항핵항체, 류마티스 인자, anti-mycoplasma, IgM anti-Ebstein Barr virus, anti-Hantaan virus, anti-leptospiral 등의 항체 및 antineutrophilic

cytoplasmic antibody (ANCA) 검사는 음성이었다.

방사선 검사 소견: 흉부 방사선에서는 우측 폐 하엽에 경한 침윤 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 복부 초음파 소견에서는 비 종대 소견이 관찰되었다.

치료 및 경과: 페니토인으로 인한 과민반응 증후군으로 진단하고 페니토인을 즉시 중단하고 다른 계열의 항경련제인, valproic acid와 topiramate를 투여하였다. 그리고 본과에 의뢰되기 5일 전부터 투여되던 경구 프레드니솔론의 양을 20 mg/day에서 1 mg/kg/day로 증량하였다. 치료 5일 후부터 피부발진 및 혈액 검사 소견은 현격히 호전되었으나, 경련은 하루 2내지 3회 정도 지속되어 추가적인 항경련제 투여를 고려하고 있으며, 프레드니솔론은 서서히 용량을 감량하면서 경과관찰 중이다.

고 찰

본 증례의 경우, 아주 전형적인 항경련제 과민반응 증후군의 특징적인 소견들을 보였다. 발열, 피부발진, 안면부종, 말초혈액 호산구증다증 및 간염 소견 등이 이에 해당한다. 이러한 특징적인 소견 외에도 본 증례는 근육효소치의 증가 및 소변 미오글로빈의 양성반응 등 횡문근융해증의 부합되는 소견들을 함께 보였다. 페니토인에 의한 과민반응 증후군으로 횡문근융해증 및 근육염 등이 초래된 경우는 흔하지 않은 경우로,^{3,4)} 국내에서는 아직 보고가 없다.

약물 과민반응 증후군은 중독한 전신성 약물 부작용으로 지연반응을 보여 대개 약물 투여 후 8주 이내에 발생하며 발열, 피부발진 및 내부 장기 침범의 3대 증상을 보이는 드문 질환이라고 정의할 수 있다. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군 또는 특정 원인약제를 지칭하여 항경련제 과민반응 증후군(anticonvulsant hypersensitivity syndrome, AHS) 등으로도 지칭된다.⁵⁾

Bocquet 등¹⁾이 권고한 세 가지 진단 기준은 약물로 인한 피부발진, 호산구 또는 비정형 림프구의 증가소견, 그리고 다음 중 적어도 한 가지의 전신증상, 즉 림프절 비대, 간기능 검사 수치가 정상치의 2배 이상 상승, 간질성 신증, 간질성 폐질환 또는 심근 침범소견 등이 관찰되어야 한다. 일반적으로 임상 소견만으로 진단하게 되며, 가능한 원인 약제의 규명을 위하여 최선의 노력을 기울여야 한다. 빈도는 대개 1,000 명에서 10,000 명당 1명 정도로 알려져 있으며, 흔한 원인 약물로는 방향성 항경련제(페노바르비탈, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 프리미돈)와 술폰아미드 계열 약물, 알로푸리놀,⁶⁾ 칼슘길항제, minocycline, 세팔로스포린,⁵⁾ 항바이러스제에 의해 유발된 증례들이 보고되고 있다.⁷⁾

이 질환의 발생은 원인 약제의 사용 2개월 이내, 특히 1주에서 6주 사이에 주로 발생하며, 발열, 발진으로 시작하여 림프절병이나 관절통, 근육통 등이 발생하고 검사실 소견에서 내부 장기 침범(특히 간) 및 백혈구 또는 호산구의 증가, 비정형 림프구의 증가 등의 소견을 보인다. 치명적인 다장기 부전으로 발전할 수도 있으며, 약 10%의 높은 치사율을 보이고,¹⁾ 사망 원인으로는 호산구의 침윤에 의해 매개되는 간 손상이 가장 흔하고,^{8,9)} 심막염, 심근염, 수막뇌염에 의해서도 사망할 수 있다.

황문근융해증은 다양한 원인에 의해서 황문근의 파괴가 일어나고, 근육세포 내의 구성 물질이 혈액 내로 유출되는 상태로, 무증상으로 CK의 상승만 관찰되는 상태부터 극심한 CK의 상승, 혈중 전해질 이상, 급성신부전, 및 파종혈관내응고(disseminated intravascular coagulation) 등의 소견을 보이는 중독한 상태까지 다양한 임상 양상을 보인다.¹⁰⁾ 외상이 흔한 원인이며, 감염, 약물, 경련성 질환, 전해질 이상 및 내분비 대사 이상 등이 원인이 될 수 있다. 제일 예민한 검사가 혈청 근육효소치(CK)의 상승인데, 심근 경색 및 뇌 경색이 없는 상태에서 CK치가 5,000 U/L 이상일 경우에는 아주 심한 근육 손상을 반영한다고 알려져 있다.¹⁰⁾

본 증례의 경우, 황문근 생검을 실시하지 못하였고, CK의 동동효소(isoenzyme) 및 알돌라아제(alcohol dehydrogenase) 등을 측정하지 못한 단점이 있다. 감별해야 할 원인으로는 경련 자체로 인한 황문근 융해증의 가능성을 추측할 수 있다. 그러나 부신피질스테로이드 치료로 피부발진, 말초 혈액의 호산구 및 간기능 검사 수치의 호전에 병행해서 CK 수치가 감소된 점, 또한 피부소견 및 혈액학적 이상소견이 현격한 호전을 보일 때에도 환자의 경련이 제대로 조절되지 못한 임상결과를 고려한다면, 페니토인 투여에 따른 과민반응으로 발생한 황문근융해증으로 보는 것이 더 적절할 것으로 생각된다. 또한 일반적으로 황문근융해증의 경우 소변 내에 미오글로빈이 발견되며 이것이 급성신부전의 원인이 될 수 있

지만,¹⁰⁾ 본 증례에서 신부전은 발생하지 않았다. 이것은 급성신부전 발생에 기여 인자로 작용할 수 있는 대사성산혈증, 저혈압, 탈수 등이 합병되지 않았었기 때문으로 생각한다.¹¹⁾ 내부 장기 손상 중에서 폐 침범에 관하여서는, 국내에서는 Min 등¹²⁾이 호산구성 폐렴이 동반된 경우를 보고하고 있다. 그러나 본 증례의 경우, 우하엽의 폐 침윤은 동반된 세균성 폐렴으로 생각하고 항생제 치료를 병행하였으므로 이 병변을 약물 과민반응에 의한 폐 병변으로 결론내리기는 제한점이 있다.

약물 과민반응 증후군의 발병기전은 아직 확실하게 규명되어 있지 않다. 항경련제에 의한 과민반응의 경우, arene oxide로 알려진 독성 대사산물의 분해에 관여하는 epoxide-hydrolase의 결핍설,¹³⁾ 유전적인 소인,¹⁴⁾ 사람 헤르페스 바이러스 6형(human herpes virus 6)의 활성화의 가능성^{15,16)} 등이 제기되었으나, 아직 결론을 내리기는 부족한 상태이며, 추가적인 연구를 필요로 한다. 황문근융해증 또는 근염은 원인 약제에 의한 과민반응으로 발생한 부산물 또는 부작용으로 발생한 호산구에 의해서 다른 내부 장기의 침범과 같은 형태로 근 손상이 유발되지 않을까 추측된다. 또한 이러한 현상이 페니토인에 국한된 반응인지는 명확한 결론을 내릴 수 없으나, 문헌상으로는 페니토인에 의한 보고^{3,4)} 밖에 없어 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

치료로는 원인 약제의 중단이 가장 중요하며 약제 중단 후에도 증상이 진행할 수 있으므로 합병증의 발생 여부를 면밀하게 관찰하여야 한다. 부신피질스테로이드의 사용은 피부병변의 호전에 도움을 줄 수 있으며 전신적인 부신피질스테로이드 요법은 여러 연구에서 임상 및 검사실 소견이 극적으로 호전되는 것으로 보고하고 있으며,^{17,18)} 이를 급작스럽게 중단하였을 경우 재발이 잘 되는 것으로 알려져 있다.¹⁹⁾ 따라서 부신피질스테로이드의 초기 용량, 유지용량, 감량의 속도, 기준 등에 대해서는 보다 더 연구가 필요할 것으로 생각한다. 기타 인터페론,⁶⁾ N-acetylcysteine²⁰⁾ 등에 대한 효과도 일부 보고되고 있다.

결 론

저자들은 간질 조절을 위해서 약 열흘간 phenytoin 투여 후 황문근융해증을 동반한 과민반응증후군이 발생한 21세 여자 환자를 경험하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolym-

- phoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;1:250-7
- 2) Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85
- 3) Engel JN, Mellul VG, Goodman DB. Phenytoin hypersensitivity: a case of severe acute rhabdomyolysis. *Am J Med* 1986;81:928-30
- 4) Santos-Calle FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Plaza Macías I. Unsuspected rhabdomyolysis associated with phenytoin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:436-40
- 5) Ahn CM, Moon JH, Moon JG, Lee KM, Lee JH, Hong CS, et al. A case of Cephalosporin-induced DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome with acute renal failure. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2005;25:69-72
- 6) Kim HJ, Park JW, Hong CS. A case of sulfasalazine induced DRESS syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:89-93
- 7) Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003;206:353-6
- 8) Tas S, Simonart T. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). *Acta Clin Belg* 1999;54:197-200
- 9) Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999;26:718-22
- 10) Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis-an overview for clinicians. *Critical Care* 2005;9:158-69
- 11) Gabor PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:141-52
- 12) Min PK, Seo HS, Han CH, Kim CW, Park JW, Hong CS. A case of carbamazepine-induced anticonvulsant hypersensitivity syndrome expressing eosinophilic pneumonia. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2002; 22:124-8
- 13) Kaminsky A, Moreno M, Diaz M, Charas V, Bravo G, Kien C. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Int J Dermatol* 2005; 44:594-8
- 14) Pinals RS. Sulfasalazine in the rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:246-59
- 15) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. A proposed consensus nomenclature for the drug induced multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:875
- 16) Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357-64
- 17) Morkunas AR, Miller MB. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Critical Care Clinics* 1997;13:727-39
- 18) Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:2285-90
- 19) Chopra S, Levell NJ, Cowley G, Gilkes JH. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996;134:1109-12
- 20) Gabay C, De Bandt M, Palazzo E. Sulphasalazine-related life-threatening side effects: is N-acetylcysteine of therapeutic value? *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:417-20