천식 및 알레르기 제 27 권 제 2 호
Vol. 27, No. 2, Jun., 2007

□증 례□

Lamotrigine에 의한 약물 과민반응과 동반된 무균성뇌막염 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실[1], 분당서울대학교병원 내과학교실[2]

이소희[1] · 양민석[1] · 김태완[1] · 권재우[1] · 이상민[1] · 권혁수[1] · 박흥우[1] · 장윤석[1,2] · 김선신[1] · 조상헌[1] · 민경업[1] 김유영[1]

Lamotrigine-Induced Hypersensitivity Syndrome Accompanied with Aseptic Meningitis

So-Hee Lee[1], Min-Suk Yang[1], Tae-wan Kim[1], Jae-Woo Kwon[1], Sang-Min Lee[1], Hyouk-Soo Kwon[1], Heung-Woo Park[1], Yoon-Seok Chang[1,2], Sun-Sin Kim[1], Sang-Heon Cho[1], Kyung-Up Min[1] and You-Young Kim[1]

Department of Internal Medicine, [1]Seoul National University College of Medicine, Seoul, [2]Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Drug-induced aseptic meningitis (DIAM) is a rare manifestation of drug-induced hypersensitivity syndrome. Lamotrigine is a non-aromatic anticonvulsant drug with antidepressant activity and widely used nowadays. So far, several cases of lamotrigine-induced hypersensitivity syndrome have been reported. However, there has been only one case report of lamotrigine-induced DIAM worldwide. A 33-year-old woman with an 8-year history of bipolar disorder was hospitalized, complaining of fever, a generalized maculopapular rash, leucocytopenia, hepatic dysfunction, and lymphadenopathy which developed 10 days after initiation of lamotrigine treatment. In addition, she presented meningeal irritation signs, and cerebrospinal fluid examination showed pleocytosis, an increased protein concentration, and a normal glucose level. However, no evidence of an infectious condition was found. Based on clinical and laboratory findings, we diagnosed her as having lamotrigine-induced hypersensitivity syndrome with DIAM and administered methylprednisolone systemically. Her clinical symptoms quickly improved and abnormal laboratory findings were normalized. To the best of our knowledge, this is the first case of lamotrigine-induced DIAM in Korea. **(Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2007;27:140-142)**

Key words: Drug-induced aseptic meningitis, Hypersensitivity syndrome, Lamotrigine

서 론

Lamotrigine은 새로운 비방향족 항경련제(non-aromatic anticonvulsant)로서, 초기에는 일차약제로 조절되지 않는 발작의 추가치료제로 이용이 제한되었으나 최근 lamotrigine의 항우울증 효과가 인정되면서 양극성 장애의 유지치료로도 이용범위가 넓어지고 있다. Lamotrigine의 사용이 증가함에 따라 lamotrigine에 의한 과민증후군(hypersensitivity syndrome)의 보고가 증가하고 있는데, 주로 약제 투여 후 1~8주 사이에 발생하며 발열, 피부 발진, 내부 장기의 침범 등 다양한 임상증상을 보인다.[1,2] Lamotrigine에 의한 과민증후군의 발생빈도는 lamotrigine을 고용량으로 시작하거나 용량을 빨리 증량하는 경우, sodium valproate와 병용 투여하거나 다른 항경련제에 과민반응이 있었던 경우에 증가한다고 알려져 있다.[1)]

약물유발성 무균뇌막염(drug-induced aseptic meningitis; DIAM)은 약물유발성 과민증후군의 드문 임상증상으로 흔히 비스테로이드소염제, 항생제, 정맥주사용 면역글로불린에 의해 발생하고 결체조직질환이 있는 경우에 발생 빈도가 높은 것으로 보고되고 있다.[3-6)]

Lamotrigine에 의한 DIAM은 지금까지 전세계적으로 1예가 보고되었고[7)] 국내에서는 아직까지 보고된 바가 없다. 기존의 증례에서는 전신성 홍반성 루푸스와 valproic acid의 병용 투여가 DIAM 발생의 위험인자로 고려되었는데, 본 저자들은 알려진 위험인자가 없는 환자에서 lamotrigine에 의한 DIAM이 발생한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 진○영

주 소: 수일 전부터 지속되는 발열과 두통 및 전신의 피

책임저자 : 박흥우, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 의과대학 내과학교실, 우: 110-744
Tel: 02) 2072-0699, Fax: 02) 742-2912
E-mail: guineapark@yahoo.com
접수: 2007년 4월 20일, 통과: 2007년 6월 5일

부 발진

현병력: 33세 여자가 8년 전 양극성 장애를 진단 받고 lithium 600 mg/day, olanzapine 5 mg/day으로 치료해 오던 중 우울증상이 악화되어 lamotrigine 25 mg/day를 추가로 처방 받았다. Lamotrigine 복용을 시작한 날로부터 10일째 발열, 오한, 결막충혈, 얼굴 부종과 경부 임파선 종대가 발생하였고 lamotrigine에 의한 과민반응을 의심하여 복용을 중단하였다. 3일 후 피부발진이 발생하여 전신에 퍼졌고 심한 두통과 설사로 인근 병원에서 항생제와 해열제로 치료받았으나 증상이 지속되어 증상 발생 6일째에 본원으로 전원 되었다.

과거력: 양극성 장애 외에 다른 질병은 없었고, 항결핵제를 포함하여 약물에 과민반응 병력도 없었다.

진찰소견: 활력징후는 혈압 112/63 mmHg, 맥박 분당 105회, 호흡수 분당 26회, 체온 39.4°C이었고 의식은 명료하였다. 얼굴 부종, 결막충혈, 우측 경부 임파선 종대 외에 경부 강직소견을 보였고 전신에 반구진성 발진이 있었으나 점막 침범 소견은 없었다.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 3,300/uL (중성구 68.9%, 림프구 25.5% 호산구 0.7%), 혈색소 11.1 g/dL, 혈소판 121,000/uL이었고 일반화학검사에서 AST와 ALT는 각각 142 U/L, 94 U/L로 상승되어 있었고 BUN 5 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, CRP 3.25 mg/dL이었다. 결체조직질환을 감별하기 위해 시행한 항핵항체는 음성이었고, 혈청 IgE는 660 U/mL, 혈중 lithium 농도는 0.4 (0.5～1.0) mEq/L이었다. 뇌척수액 검사에서는 개방압력이 25 cmH_2O으로 높았고 백혈구가 17/uL (과립구 4, 림프구 2, 기타 11)로 증가되어 있었으며 단백질 농도가 95.1 mg/dL로 상승되어 있었으나 포도당 농도는 78 mg/dL로 정상 수준이었다. 감염을 배제하기 위해 혈액과 소변의 균배양검사와 혈청 내 CMV, EBV, *leptospira*, *rickettsia tsutsugamushi* 항체검사를 시행하였으나 이상소견은 없었고, 뇌척수액의 균배양검사, 결핵균 PCR, cryptococcus 항원, HSV 항체검사에서도 이상소견은 없었다.

치료 및 경과: 전신용 스테로이드(methylprednisolone 1 mg/kg/day)로 치료하면서 감염이 배제될 때까지 항생제(cefotaxime 1 g q 6 hr)를 같이 투여하였고 lamotrigine을 제외한 향정신성 약물은 유지하였다. 치료시작 3일째부터 임상적으로 호전되기 시작하여 항생제를 중단하였고, 치료시작 7일째에 발진을 포함한 모든 증상이 호전되어 스테로이드를 감량하며 퇴원하였다. 이후 증상의 재발은 없었다(Fig. 1).

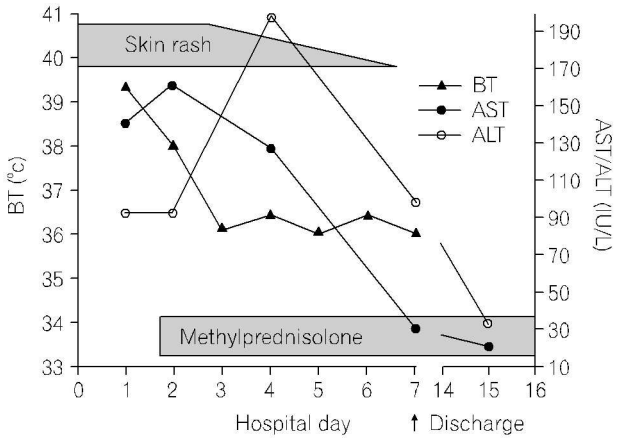

Fig. 1. Clinical course and laboratory parameters of a patient before and after the treatment with systemic corticosteroid.

고 찰

항경련제에 의한 과민증후군은 드물지만 치명적일 수 있는 면역학적 질환으로서 주로 phenytoin, Phenobarbital, carbamazepine과 같은 방향성 항경련제에 의해 발생하지만 lamotrigine, valproic acid 같은 비방향성 항경련제에 의해서도 발생할 수 있다. Lamotrigine에 의한 과민증후군의 주 증상은 발열과 피부 발진, 간이나 혈액, 신장 같은 내부 장기의 침범으로 약제 투여 후 1～8주에 주로 발생하며 lamotrigine의 높은 시작용량과 빠른 증량, valproate와의 병용투여, 다른 항경련제에 과민반응력이 위험인자로 알려져 있다.[1,2] 이러한 lamotrigine에 의한 과민반응의 발생 기전은 약제의 반응성 대사산물 또는 약제 자체에 의해 유도된 약제 특이 T 림프구의 증식에 의할 것으로 생각되나 아직 명확히 밝혀지지는 않았다.[8,9]

DIAM은 약물에 의한 과민증후군의 드문 임상증상으로 여러 약물과 전신성 홍반성 루푸스 같은 결체조직질환과 연관되어 발생하며, 1～4형 과민반응이 모두 관여할 것으로 생각되나 발생기전은 아직 불분명하다.[3-6] 흔한 유발 약물로는 비스테로이드소염제, 항생제, 정맥주사용 면역글로불린, 경막 내 투여약제, 단클론성 항체, 백신이 있는데 항경련제에 의한 DIAM은 매우 드물어 carbamazepine에 의한 DIAM 소수의 증례와[10-13] lamotrigine에 의한 DIAM 1예가 전부이다.[7] 약제 투여로부터 증상 발생까지의 기간은 매우 다양하여 수시간에서 4개월까지 보고되어 있고 흔한 증상은 두통과 발열, 경부 강직, 오심과 구토, 의식의 변화이나 그 외 과민증후군의 모든 증상이 동반될 수 있다. DIAM의 진단은 병력과 임상소견을 참고하여 감염 등 뇌막염을 유발할 수 있는 다른 질환을 배제함으로써 가능하며 의심되는 약제를 재투약하는 유발검사로 확진할 수 있으나 위험하여 시행에 어려움이 많다. 뇌척수액 검사는 DIAM의 진단에 필수적인데 주로 중성구가 주된 백혈구증다증(수십-수천 cells/mm^3)과 단백질의 상승, 포도당은 정상이고 배양검사 결과

가 음성인 것이 전형적인 소견이다.[3-6]

본 증례는 lamotrigine의 복용 시작으로부터 10일 후에 발열, 전신의 피부발진, 임파선 종대(lymphadenopathy), 백혈구감소증(leucocytopenia), 간기능 이상 소견이 발생하여 lamotrigine 에 의한 과민증후군으로 진단하였다. 또한 심한 두통과 경부 강직을 보여 시행한 뇌척수액 검사 결과가 경하지만 전형적인 DIAM의 소견에 합당하였고 어떤 감염의 증거도 찾을 수 없었으므로 최종적으로 lamotrigine에 의한 DIAM으로 진단하였다.

DIAM은 대부분 원인 약제를 중단하면 수일 내에 후유증 없이 완전히 호전된다.[3-5] 본 증례에서는 증상 발생 직후 약제를 중단하였으나 증상이 발생 6일째까지도 호전되지 않고 지속되었고 여러 장기를 침범한 소견을 보여 전신용 스테로이드로 치료하였는데 이후 증상이 빠르게 호전되어 완전히 회복되었다.

앞서 언급했듯이 lamotrigine에 의한 DIAM 증례는 지금까지 전세계적으로 1예에서 보고되었는데 기존의 증례에서는 간질과 전신성 홍반성 루푸스로 진단 받은 16세 여자 환자에서 간질이 valproic acid로 잘 조절되지 않아 lamotrigine 25 mg/day를 추가한지 10일째에 뇌막염에 합당한 증상과 소견이 발생하였고 당시 감염 및 루푸스 활성의 증거는 없었으며 lamotrigine을 중단한 후 완전히 호전되었다가 재투약 후 1시간만에 증상이 재발하여 lamotrigine에 의한 DIAM으로 진단하였다. 이 증례의 경우 전신성 홍반성 루푸스 자체에 의한 무균성 뇌막염의 가능성을 배제한다 하더라도 전신성 홍반성 루푸스가 잘 알려진 DIAM의 위험인자이므로 이와 함께 lamotrigine과 valproate의 병용투여가 DIAM의 발생에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.[7] 이와는 달리 본 증례에서는 알려진 위험인자가 없는 환자에서 저용량의 lamotrigine을 다른 항경련제 없이 단독으로 투여하였음에도 DIAM이 발생하였다는 데에 주목할 만하다. 즉 lamotrigine에 의한 DIAM은 모든 경우에서 발생할 수 있으며, 그 증상이 대부분 비특이적으로 배제진단해야 하며 치료에 있어서 원인약제의 조기중단이 무엇보다 중요하다는 점을 고려할 때, lamotrigine으로 치료 중인 환자에서 이와 유사한 증상이 발생할 경우 lamotrigine에 의한 DIAM을 의심하여 즉시 약제를 중단하는 것이 중요하다. 이와 더불어 DIAM 발생과 관련된 위험인자와 진단에 도움이 되는 검사법의 개발에 대한 연구가 향후 필요할 것으로 생각한다.

결 론

33세 여자에서 저용량의 lamotrigine 투여 10일 후에 발열, 전신의 피부발진, 임파선 종대, 백혈구감소증, 간기능 이상과 무균성 뇌막염이 발생하여 DIAM를 동반한 과민증후군으로 진단하고 성공적으로 치료한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Chang CC, Shiah IS, Yeh CB, Wang TS, Chang HA. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome in bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:741-4
2) Schlienger RG, Knowles SR, Shear NH. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Neurology 1998;51:1172-5
3) Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. Drug Saf 2000;22:215-26
4) Kepa L, Oczko-Grzesik B, Stolarz W, Sobala-Szczygiel B. Drug-induced aseptic meningitis in suspected central nervous system infections. J Clin Neurosci 2005;12:562-4
5) Nettis E, Calogiuri G, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Drug-induced aseptic meningitis. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord 2003;3:143-9
6) Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. Arch Intern Med 1999;159:1185-94
7) Kilfoyle DH, Anderson NE, Wallis WE, Nicholls DW. Recurrent severe aseptic meningitis after exposure to lamotrigine in a patient with systemic lupus erythematosus. Epilepsia 2005;46:327-8
8) Krauss G. Current understanding of delayed anticonvulsant hypersensitivity reactions. Epilepsy Curr 2006;6:33-7
9) Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, Depta JP, Dodd CC, Hopkins JE, et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1393-403
10) Hilton E, Stroh EM. Aseptic meningitis associated with administration of carbamazepine. J Infect Dis 1989;159:363-4
11) Simon LT, Hsu B, Adornato BT. Carbamazepine-induced aseptic meningitis. Ann Intern Med 1990;112:627-8
12) Hemet C, Chassagne P, Levade MH, Heron F, Fortier-Beaulieu M, Doucet J, et al. Aseptic meningitis secondary to carbamazepine treatment of manic-depressive illness. Am J Psychiatry 1994;151:1393
13) Dang CT, Riley DK. Aseptic meningitis secondary to carbamazepine therapy. Clin Infect Dis 1996;22:729-30