

혈장교환술 치료로 호전된 독성표피괴사용해증 1예

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실, 중앙혈액내과학교실¹

최길순 · 박준성¹ · 유수경 · 박진선 · 강준구 · 임남규 · 이명희 · 박해심 · 남동호

A Case of Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) Treated by Plasmapheresis

Gil-Soon Choi, Joon-Sung Park¹, Su-Kyong Yu, Jin-Sun Park, Joon-Koo Kang, Nam-Kyu Lim, Myoung-Hee Lee, Hae-Sim Park and Dong-Ho Nahm

Department of Allergy and Rheumatology, ¹Hematology and Oncology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is an uncommon but life-threatening condition. It is characterized by the rapidly progressive onset of widespread epidermal necrosis, resulting in flaccid bullae with epidermal sloughing and frequent involvement of the mucous membrane. Currently, there is no clinically proven effective therapeutic modality for TEN. There have been several uncontrolled studies reporting beneficial clinical efficacy of plasmapheresis in patients with TEN. We report a case of severe TEN which was successfully improved by plasmapheresis treatment. A 26-year-old male patient was admitted due to severe myalgia and sore mouth at 8 days after medication with ofloxacin and loxoprofen for 3 days after eye surgery. After

admission, a high spiking fever and erythematous skin rashes on both palm and sole developed in this patient and his skin lesions subsequently progressed to generalized bullous skin lesions covering the whole body area with oropharyngeal ulceration and conjunctivitis. The patient was diagnosed with TEN and administered intravenous immunoglobulin (IVIG) for 3 days, but he did not improve. Then he received plasmapheresis treatment for 3 days. After the plasmapheresis treatment, the progression of epidermal detachment of the skin was stopped and no new lesions developed. His bullous skin lesions progressively resolved. (**Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2007;27:195-199**)

Key words: Toxic epidermal necrolysis (TEN), Plasmapheresis

서 론

독성표피괴사용해증(Toxic epidermal necrolysis, TEN)은 표피 전층의 광범위한 괴사와 박리를 특징으로 하는 급성 피부점막질환으로 백만명 당 0.5~1.4명 정도로 비교적 드물게 발생한다.¹⁻⁴⁾ 하지만, 눈 및 점막의 침범과 함께 심각한 합병증을 일으킬 수 있고 사망률이 약 30%에 이르는 치명적인 질환으로 현재까지 스테로이드제와 면역글로불린 정맥주사 요법을 비롯하여 다양한 치료방법들이 사용되어 왔으나, 아직 명확한 치료법이 확립되지 못한 상태이다.^{1,4)}

해외 문헌들에서는 독성표피괴사용해증의 치료로 혈장교환술(plasmapheresis)을 이용하여 임상적 호전을 보였던 여러 예가 보고 되고 있으나,⁵⁻⁸⁾ 국내에서는 이에 대해 보고가 매

우 드물다. 본 저자들은 독성표피괴사용해증 환자에서 혈장교환술을 시행하여 현저한 임상적 호전을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 26세, 남자

주 소: 홍반성 발진과 발열

현병력: 26세 남자는 특이 과거력 없었으며, 내원 15일전 우안 시력교정술 시행 후 3일간 ofloxacin (푸가신[®], 200 mg/day)과 loxoprofen (록스펜[®], 180 mg/day)을 복용하였고, 내원 10일전 좌안 시력교정술 시행 후에도 동일한 약을 3일간 복용하였다. 내원 2일전 저녁부터 전신 근육통 및 입 주위 부종 발생하였으며, 내원 전일 아침에는 눈 주위 부종 및 발열과 함께 손발바닥에 소양감을 동반한 홍반성 발진이 발생하여 외래 경유하여 본원에 입원하였다.

과거력: 당뇨, 고혈압, 간염, 폐결핵 및 알레르기 질환은 없었고 약물 알레르기도 없었다.

책임저자: 남동호, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실, 우: 443-721
Tel: 031) 031-219-5152, Fax: 031) 031-219-5154
E-mail: hspark@ajou.ac.kr

접수: 2007년 6월 11일, 통과: 2007년 8월 4일

가족력: 어머니가 류마티스 관절염으로 치료 중이었다.

사회력: 흡연력과 음주력은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수는 분당 93회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 38.5°C였으며, 의식은 명료하였고, 급성 병색을 보였다. 피부는 건조하였으며 전신에 심한 소양증을 동반한 홍반성의 반점 및 반들이 있었고, 공막에 황달은 없었으나 양안의 결막염 소견을 보였고, 구강 점막의 미란과 입술부위의 가피 형성 소견을 보였으나 인후두 부위의 발적은 없었다. 림프선 비대 소견은 보이지 않았으며, 흉부 청진에서 수포음은 들리지 않았고 심음은 정상이었다. 복부 소견은 정상 장음이 청진되었고, 경직과 팽만, 압통은 없었으며, 간과 비장은 만져지지 않았다. 직장수지 검사에서 직장 점막은 이상소견 없었으며 사지에 부종은 없었고, 신경학적 소견은 정상이었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 7,850/uL (호산구 780/μL), 혈색소 14.3 g/dL, 헤마토크릿 40.0%, 혈소판 191,000/μL였고, 적혈구 침강 속도는 11 mm/hr, C 반응 단백질은 0.62 mg/dL였다. 혈청 화학 검사에서 혈청 요소 질소 8.5 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, 나트륨 135 mMol/L, 칼륨 4.6 mMol/L, 마그네슘 1.4 mEq/L, 총단백 6.6 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, 총빌리루빈 1.3 mg/dL, AST 31 U/L, ALT 25 U/L였다. 일반 요 화학 검사는 정상 소견이었고 소변 및 혈액 배양 검사는 음성 소견이었다. 단순 흉부 방사선 검사에서 심비대 및 폐 실질 이상 소견 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 입원 당시, 전신의 홍반성 반점 및 반들과 함께 입술, 구강 점막의 미란이 있었으며 내원 2주전 안과 수술 후 진통제 및 항생제 복용한 과거력 있어 약물에 의한

스티븐스존슨 증후군 의심하여 국소 스테로이드 도포 등 보존적 치료 시행하였다. 입원 3일째에 발열 지속되면서 구강 점막의 미란 악화되었고 체표면의 40% 정도에 해당하는 사지와 체부에 수포가 형성되며 독성표피괴사용해증으로 진행하여 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG)을 0.4 g/kg/day 용량으로 3일간 정맥 투여 하였으나 수포가 전신으로 퍼지면서 체표면의 90%를 침범하였고 표피 박리 소견을 보였다(Fig. 1). 환자는 면역글로불린 정맥 주사 요법에 반응이 없는 것으로 판단되어 입원 6일째에 혈장교환술을 시행하였다. 혈장교환술은 COBE® Spectra (Gambro BCT Inc., Lakewood, CO, USA)을 이용해 환자의 혈장(plasma volume) 2,500 mL를 5% 알부민 1,500 mL와 생리 식염수 1,000 mL로 교환하였으며, 저칼슘혈증에 대비해 calcium gluconate 2 g을 3회에 나누어 정맥 투여하였다. 혈장교환술 1회 시행 후 수포의 크기가 감소하였고 표피 박리도 억제되는 양상을 보여 입원 8일째와 10일째에 추가로 각각 혈장교환술을 시행하였다. 입원 8일째 시행한 혈액 응고 인자 검사에서 PT/PTT가 11초/39초로 증가되어 응고 인자 교정을 위해서 환자 혈장 2,560 mL를 신선냉동혈장(fresh frozen plasma) 1,580 mL (총 8 units)과 5% albumin 1,000 mL로 교환하였으며, 10일째에는 혈장 2,680 mL를 신선냉동혈장 1,700 mL (총 8units)과 5% albumin 1,000 mL로 교환하였고, 각각의 혈장교환술에는 저칼슘혈증에 대비해 calcium gluconate 2 g을 3회에 나누어 정맥 투여하였다. 혈장교환술 3회 시행 후 더 이상의 새로운 병변은 관찰되지 않았고 홍반성의 반점과 반들은 암적색으로 변화되기 시작하였으며 표피 괴사 및 박리는 호전되는 양상을 보였다. 국소 스테로이드 도포 등 보

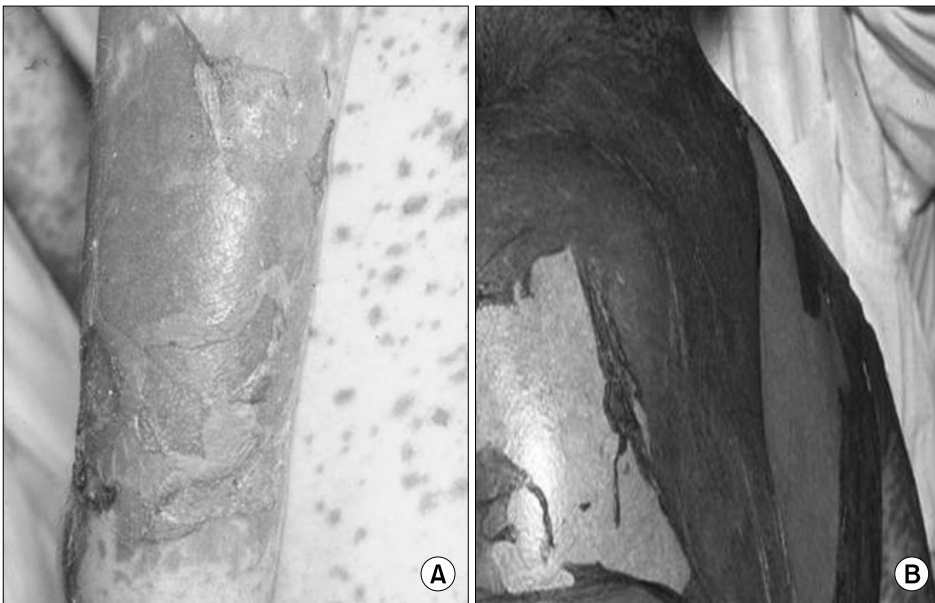


Fig. 1. The patient of present case with toxic epidermal necrolysis showed generalised bullous skin lesions covering whole body area and epidermal detachment of arm at hospital day 5 (A), and showed epidermal necrosis and Nikolsky sign on back at hospital day 6 (B) even after the treatment with intravenous immunoglobulin.



Fig. 2. The skin lesions of the patient showed much improvement at hospital day 25 (A) and showed a complete re-epithelization at hospital day 43 (B) after plasmapheresis treatment.

존적 치료를 지속하면서 입원 17일째부터는 구강점막과 손, 발의 피부가 재상피화되기 시작하였으며 입원 24일째부터는 체부 피부의 재상피화가 이루어졌고, 내원 43일째 재상피화가 완료되어 보습제와 국소 항생제로 유지하면서 퇴원하였다(Fig. 2).

고 찰

독성표피괴사사용해증(Toxic epidermal necrolysis, TEN)은 표피 전층의 광범위한 괴사와 박리를 특징으로 하는 급성 피부점막질환으로 피부 및 점막의 침범 정도에 따라서 피부병변의 10% 미만을 침범하였을 경우 스티븐스존슨 증후군, 10~30%는 스티븐스존슨 증후군/독성표피괴사사용해증 중복(overlap SJS/TEN), 30% 이상을 침범했을 때를 독성표피괴사사용해증이라하며, 독성표피괴사사용해증은 백만명 당 0.5~1.4명 정도로 비교적 매우 드물게 발생하는 질환이다.^{1-4,10)}

독성표피괴사사용해증의 80~95% 정도에서 약물과 연관되어 발생하는 것으로 알려져 있으며 대표적인 약물로는 sulfa 계통의 항생제인 sulfonamide, co-trimoxazole과 phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, valproic acid, lamotrigine 등의 항경련제, butazone, oxicam 유도체 등의 비스테로이드성 항염증제, allopurinol 등이 있으며, 기타 penicillin, cephalosporin, macrolide, quinolone 등의 항생제와 항결핵약 등이 있다.^{1-4,11)}

본 증례의 경우 ofloxacin (푸가신[®], 200 mg/day)과 loxoprofen (록스펜[®], 180 mg/day)을 복용했던 환자로 독성표피괴사사용해증의 흔한 원인 약물로 비스테로이드성 항염증제가 알려

져 있어 loxoprofen이 가장 가능성이 높은 원인 약물로 추정되나 ofloxacin의 가능성도 배제할 수 없을 것으로 보인다. 약물 외의 원인으로는 HIV를 포함한 여러 감염인자, 자외선 노출, 면역기능 저하를 보이는 질환과 결체조직 질환, 림프종 등을 포함한 악성 종양들과 연관되어 발생된 경우도 있다.^{1,2)}

독성표피괴사사용해증의 정확한 발생 기전에 대해서는 알려져 있지 않다. 약물 대사가 비정상적으로 이루어져 대사 산물이 각질형성세포(keratinocyte)에 직접 독성으로 작용하여 독성표피괴사사용해증이 유발된다는 보고가 있는 반면,^{6,9)} 최근에는 원인 약물이나 약물의 대사 산물이 생체에 면역 반응을 일으키는 물질로 작용하여, 각질형성세포로부터 세포자멸사(apoptosis) ligand로 알려진 CD95 ligands (FasL)의 발현을 촉진시키게 되고 이렇게 발현된 ligand가 각질형성세포 표면에 위치한 Fas와 결합하여 각질형성세포의 자멸사(keratinocyte apoptosis)가 일어나면서 독성표피괴사사용해증이 발생한다는 가설도 제기되고 있다.^{4,9,14)}

독성표피괴사사용해증의 치료에 대해서는 지금까지 확립된 바가 없다.^{1-4,9)} 독성표피괴사사용해증의 발생 원인이 대부분 약물에 의한 것으로, 원인이 되는 약제를 가능한 빨리 중단하는 것이 치료에 있어 가장 중요하다. 일반적인 치료로는 전신 화상 환자에 준해 체온을 유지하고, 전해질 및 단백질 균형을 맞추며, 통증 조절 및 상처 소독과 함께 이차 세균감염을 예방하는 것이다. 그리고 눈에 합병증이 올 경우 실명에 이를 정도로 치명적일 수 있으므로 안과 검사 및 치료가 병행되어야 한다. 하지만 이런 치료법에도 병의

진행을 막을 수 없었고, 30% 이상의 높은 사망률로 인해 스테로이드제, 면역글로불린 정맥주사 요법, 혈장교환술, cyclosporine, cyclophosphamide 등의 여러 치료법이 시도되어 왔다.^{1-4,9,10)}

스테로이드제의 전신 투여에 대해서는 아직 논란이 많은 상태로 초기에 고용량의 스테로이드제를 정맥 투여할 경우 염증 반응을 감소시켜 병의 진행을 억제시킨다는 보고도 있는 반면,¹²⁾ 오히려 병변의 발생과 치유를 지연시키며, 감염의 가능성을 증가시킴으로 인해 사망률을 높인다는 보고도 있다.¹³⁾

면역글로불린 정맥주사 요법은 독성표피피사용해증의 병인 기전과 관련되어 사용되고 있다. 즉, 각질형성세포에서 발현되는 Fas와 Fas-ligand (FasL)의 상호 작용을 억제하여 각질형성세포의 세포 소멸(apoptosis)이 과다 증폭되는 것을 억제함으로써 독성표피피사용해증의 진행을 막을 뿐만 아니라 면역 글로불린의 감염 예방 및 치료 효과로 독성표피피사용해증의 호전에 중요한 역할을 할 것으로 기대되며, 실제로 면역 글로불린 정맥 투여로 독성표피피사용해증의 임상적 호전을 보인 많은 연구들이 보고되고 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 독성표피피사용해증의 치료로 사용되는 면역글로불린 용량에 대해서는 0.4~1.0 g/kg로 보고마다 조금씩 차이가 있으나 최근 연구에 따르면 임상 증상의 호전면에서 1 g/kg/day의 고용량 면역글로불린을 3일동안 투여하도록 권장하고 있다.^{4,9,15)} 본 증례의 경우 3일간 0.4 g/kg/day 용량의 면역글로불린을 정맥 주사하였으나 수포가 전신으로 퍼지면서 표피 박리 및 괴사가 진행되어 면역 글로불린의 정맥주사 요법에 반응이 없는 것으로 생각하였으나, 불충분한 용량으로 인해 독성표피피사용해증의 치료 불응 가능성도 배제할 수 없을 것으로 사료된다.

본 증례에서 사용된 혈장교환술은 환자의 순환 혈액내에 들어 있는 병적 성분을 분리하여 제거하는 방법으로 Goodpasture 증후군과 Myasthenia gravis 등과 같은 항체에 의해 발생하는 질환이나 루푸스와 같이 면역 복합체 형성과 연관된 질환의 치료로 사용된 이후에,¹⁷⁾ Kamanabroo 등³⁾이 1985년 5명의 환자에서 1~2회의 혈장교환술을 시행한 후 독성표피피사용해증의 급격한 임상적 호전을 보고하면서 독성표피피사용해증 환자의 치료로 사용되어졌다. 이는 독성표피피사용해증의 병인 기전에 있어 항체 형성이나 보체 활성화, 면역 복합체 형성 등이 관여한다는 증거는 없으나, 약물이나 독성 대사물질과 항체 및 면역 복합체, 병을 일으키는 사이토카인 등을 제거한다면 독성표피피사용해증의 진행을 억제하여 임상적 호전을 기대할 수 있으리라는 가정에 기초한 것이다.^{4,6-8)} Chaidemenos 등⁹⁾의 연구에 따르면 7명의 환자에서 혈장교환술을 시행하였고, 환자 모두에서

혈장교환술에 따른 합병증은 발생되지 않았으며, 모든 환자가 합병증 없이 생존하였다고 보고하였으며, 이 외에도 혈장교환술을 사용한 환자에서 전체적인 생존율이 77~100%로 월등한 호전을 보고하였다.^{7,8)} 본 증례의 경우도 면역글로불린 정맥주사 요법으로 치료하였으나 수포가 전신으로 퍼지면서 표피 박리 및 괴사 등 피부병변의 악화가 지속된 반면, 혈장교환술 시행 후 피부 병변의 악화가 억제되면서 호전되는 양상을 보인 점으로 보아 독성표피피사용해증의 효과적인 치료로 혈장교환술을 고려해 볼 수 있는 긍정적 뒷받침이 될 수 있을 것으로 보인다.

혈장교환술은 체외에서 환자의 혈장을 바꾸는 침습적인 행위로 알려져 있으나 자가면역 질환이나 혈소판 감소증의 치료로 사용된 예를 보면 상당히 안전한 치료방법이다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 혈장교환술로 인한 사망률은 0.03~0.05% 정도로 보고되고 있으며, 혈장교환술을 시행함에 있어 가장 어려운 점은 혈관을 확보하는 것에 있다(3.1%). 흔한 부작용으로는 혈장교환술 시행중 저혈압이나 저칼슘혈증이 있으며 발생 빈도는 1~3% 정도로 알려져 있으며, 두드러기, 발열 등 다른 합병증이 발생할 수 있으나 1%미만에 불과한 것으로 보고되고 있다.^{18,19)} 본 환자의 경우에서도 3차례의 혈장교환술 동안 저혈압이나 저칼슘혈증에 의한 증상 발생하지 않았고 시술 이후에 감염 등의 합병증도 없었다.

독성표피피사용해증의 예후는 표피가 진피를 이탈한 정도에 따라 다양하나 일반적으로 30% 이상의 높은 사망률을 나타내며, 특히 이차감염이 동반되었을 경우 사망률은 더 증가하는 것으로 알려져 있다.^{1,4,9)} 최근에는 독성표피피사용해증의 중증도 및 예후를 객관적으로 평가하기 위해 SCORTEN이 사용되어 지고 있다. SCORTEN은 나이(>40세), 악성 종양 여부, 심박동수(>120회/min), 진피 이탈 정도(>10%), 혈청 요소 질소(>28 mg/dL), 중탄산염(<20 mEq/L) 과 혈당(>252 mg/dL) 등의 7개 항목을 평가하여 점수화시킨 것으로 각 항목에 해당될 경우 1점으로 표시하여 총합을 구하는 것으로 0~1점은 사망률이 3.2%이며, 점수가 1점씩 올라갈 때마다 사망률의 급격한 증가를 보이며 5점 이상에서는 90%의 사망률을 예측할 수 있다.^{4,9)}

결 론

독성표피피사용해증 환자에서 지금까지 스테로이드제, 면역글로불린 정맥주사 요법, 혈장교환술, cyclosporine, cyclophosphamide 등의 여러 치료법이 사용되었으나 그 효과가 의문시 되는 등 아직 만족할 만한 치료 방법이 없는 것이 사실이다. 저자들은 약물에 의한 것으로 추정되며, 면역 글로불린 정맥 투여에도 반응하지 않은 독성표피피사용해증

환자에서 혈장교환술을 시행한 후에 임상적 호전을 경험하였으며, 이를 통해 치료 불응성의 중증 독성표피괴사용해증의 치료 방법의 하나로서 혈장교환술을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각되어 본 증례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI(eds.): Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. p 543-557, McGraw-hill, New York, 2004
- 2) Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. J Burn Care Rehabil 1997;18:417-20
- 3) Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). J Am Acad Dermatol 1990;23:1039-58
- 4) Pereira FA, MudgilAV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol 2007;56:181-200
- 5) Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetzki BM. Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1985;121:1548-49
- 6) Chaidemenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D, Papakonstantinou M. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. Int J Dermatol 1997;36:218-21
- 7) Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. Acad Dermatol 1999;40:458-61
- 8) Bamichas G, Natse T, Christidou F, Stangou M, Karaqianni A, Koukourikos S, et al. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. Ther Apher 2002;6:225-28
- 9) French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson Syndrome: our current understanding. Allergol Int 2006;55:9-16
- 10) Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol 2005;23:171-81
- 11) 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 Eng J Med 1995;333:1600-7
- 12) Criton S, Devi K, Sridevi PK, Asokan PU. Toxic epidermal necrolysis-a retrospective study. Int J Dermatol 1997;36:923-5
- 13) Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgerson RB. Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. J Burn Care Rehabil 1997;18:520-4
- 14) Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 1998; 282:490-3
- 15) Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. Arch Dermatol 2003;139:26-32
- 16) Kim KJ, Jee MS, Han MH, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, et al. The effect of high-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis. Korean J Dermatol 2002; 333:1600-7
- 17) Chaidemenos GC. Plasmapheresis in dermatology. Hellen Dermatol Venereol Rev 1990;2:176-80
- 18) Mcleod BC: Therapeutic hemapheresis: indication, efficacy, complication, In Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U(eds.): Williams Hematology. 6th ed. p 1935, McGraw-hill, New York, 2001
- 19) Bosch T. Therapeutic apheresis-state of the art in the year 2005. Ther Apher Dial 2005;9:459-68