

가와사키병 환자에서 아스피린 치료 후 나타난 호산구증가증 1예

설인숙, 최명현, 김민정, 김윤희, 이희선, 한윤기, 김기환, 김경원, 손명현, 김규언
연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 알레르기 연구소

Hypersensitivity reaction to aspirin accompanied by severe eosinophilia in a child with history of Kawasaki disease

In Suk Sol, Myung Hyun Choi, Min Jung Kim, Yoon Hee Kim, Hee Seon Lee, Yoon Ki Han, Ki Hwan Kim, Kyung Won Kim, Myung Hyun Sohn, Kyu-Earn Kim

Department of Pediatrics, Institute of Allergy, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Drug hypersensitivity is one of drug adverse reactions that develop in susceptible patients following exposure to certain drugs and cannot be predicted from the known pharmacology of a drug. Severe hypersensitivity is associated with high morbidity and mortality. Although the issue of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has been largely investigated in adults, data related to NSAIDs hypersensitivity is insufficient in childhood. And in spite of the recommendation to avoid use of aspirin due to Reye syndrome in children, aspirin is one of major treatment along with intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. We report a case of a 10-month-old boy who underwent intravenous immunoglobulin and aspirin treatment for Kawasaki disease, and subsequently revealed severe leukocytosis and eosinophilia. To our knowledge, there have been no previous reports of aspirin-induced eosinophilia in Korea. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:142-145)

Keywords: Eosinophilia, Drug hypersensitivity reaction, Aspirin, Kawasaki disease

서 론

약물과민반응(drug hypersensitive reaction)은 약물 투여에 의해 원하지 않는 반응이 나타나는 약물 부작용 중 예측 불가능한 이상반응으로, 약물의 약리 작용이나 용량과는 무관하며, 특정 약물에 대한 면역반응에 의해 발생한다.¹⁾ 이는 전체 약물 부작용의 6%~10%를 차지하는 것으로 알려져 있고, 두드러기, 가려움증에서부터 호흡곤란, 저혈압 등에 이르기까지 다양한 임상 증상을 보인다.²⁾ 약물과민반응은 소아에서 비교적 높은 빈도로 나타나는데, 미국의 경우 병원에 내원한 소아 환자의 1%~8%가 이에 해당된다고 보고되었다.³⁾

일부 알레르기질환이나 천식이 있는 소아에서 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)에 대한 과민반응으로 피부 및 호흡기반응이 나타날 위험이 증가하는 것

로 알려져 있으나 소아에서 비스테로이드성 소염제나 아스피린에 대한 과민반응에 대한 연구는 성인에 비해 적은 편이다.^{4,5)} 또한 소아 환자에서 아스피린에 대한 과민반응으로 호산구증가증(eosinophilia)이 발생하는 경우 역시 드문데, 가와사키병으로 아스피린을 복용한 이후 열과 전신 증상이 동반된 호산구증가증 1예가 보고된 바 있다.⁶⁾

본 증례에서는 10개월 남아에서 가와사키병 치료 후 발생한 호산구증가증 1예에 대하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환아: 조OO, 10개월, 남아

주소: 내원 2주 전부터의 간헐적 미열

현병력: 2개월 전 가와사키병으로 입원하여 치료 후 외래에서 추

Correspondence to: Kyu-Earn Kim
Department of Pediatrics, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3353, Fax: +82-2-3461-9473, E-mail: kekim@yuhs.ac
Received: November 4, 2013 Revised: November 8, 2013 Accepted: November 11, 2013

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

적 관찰하던 환자로 2주일간 지속되는 간헐적인 미열이 있어 내원하였다.

과거력: 내원 2개월 전 가와사키병으로 치료받은 병력 외 특이 소견 없었다. 알레르기질환 및 약물 부작용의 병력도 없었다. 가와사키병 치료를 위하여 면역글로불린 정맥주사(2 g/kg)와 고용량 아스피린(100 mg/kg/day)을 투여받았다. 면역글로불린 정맥주사 투여 24시간 후 발열 증상이 호전되었고 이후 아스피린은 저용량(5 mg/kg/day)으로 변경하여 투여하였다. 입원 3일째 38.6°C로 고열이 다시 발생하여 덱사메타손(dexamethasone)과 두번째 면역글로불린이 투여되었다. 그 후 발열 증상은 호전되었다. 가와사키병의 합병증은 없었고 이후 저용량 아스피린은 2개월 동안 복용하였다.

가족력: 환자의 어머니는 아스피린 및 비스테로이드성 소염제 복용 후 혈관부종 병력이 있었고 외삼촌도 아스피린 및 비스테로이드성 소염제에 알레르기반응의 병력이 있었다.

계통적 문진: 간헐적인 미열이 있었다고 하였고 내원 3일 전 몸통과 다리에 반구진 발진이 있었다고 하였다. 그 외 특이 증상은 없었다.

신체 진찰 소견: 입원 당시 신장 76.7 cm (90 백분위수), 몸무게는 10 kg (75 백분위수)였고 혈압은 96/52 mmHg, 맥박 수는 124회/min, 체온은 37.4°C였다. 환자의 의식은 명료하였고 건강해 보였다. 전신 피부에 관찰되는 발진은 없었다. 흉곽은 대칭적으로 팽창하였고 흉부 호흡은 없었으며 청진상 호흡음의 이상은 없었다. 심음은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 림프절 종창은 없었으며 복부 진찰에서도 간비대는 없었다.

검사 소견: 입원 당일 외래에서 시행한 말초혈액검사에서 백혈구는 70,550/ μ L (호중구, 9%; 림프구, 21%; 단핵구, 2%; 호산구, 66%), 혈

색소는 12.0 g/dL, 혈소판은 531,000/ μ L로 백혈구와 호산구 수가 증가되어 있었다. 적혈구 침강 속도 65 mm/hr로 증가되어 있었고 C 반응성 단백은 6.48 mg/L로 정상 범위였다. 혈액응고검사서 프로트롬빈 시간(prothrombin time)은 12.1초(92%), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time)은 34.7초로 정상이었다. 일반화학검사 결과 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase), 37 IU/L; 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase), 20 IU/L; 혈중요소질소(blood urea nitrogen), 23.1 mg/dL; 크레아티닌(creatinine), 0.28 mg/dL였다. 면역단백 검사서 IgG, 439 mg/dL; IgA, 13.0 mg/dL; IgM, 106.0 mg/dL (정상 범위: IgG, 217-904 mg/dL; IgA, 11-90 mg/dL; IgM, 34-126 mg/dL)으로 정상 면역력을 가졌다. 알레르기검사서 total IgE는 19.3 kU/L로 특이 소견 없었으며, 미국형 집먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*), 난백(egg whites), 우유(cow milk), 밀(wheat), 땅콩(peanut), 콩(soybean whole) 등 6가지 항원에 대한 특이 IgE 검사에서도 특이 소견을 보이지 않았다. 엡스타인-바 바이러스(Ebstein-Bar virus) IgM 검사 결과 음성이었으며 기생충 대변검사도 음성이었다.

임상 경과: 환아는 아스피린 투여 중단 일주일 후에 혈액검사 및 임상적인 추적 관찰을 위해 입원하였고 입원 이후 특이 이상 소견이 없었다. 또한 입원 기간 시행한 혈액검사상 백혈구 수와 호산구 수가 감소 추세를 보여 입원 3일째 퇴원하였다. 퇴원 3일 후 외래 내원하여 시행한 혈액검사서 백혈구는 25,090/ μ L, 호산구는 13,470/ μ L (53.7%)였다. 2주 후 외래에서 시행한 혈액검사 역시 백혈구 수는 11,780/ μ L, 호산구는 1,000/ μ L (8.5%)로 호전되어 추가 검사나 처치 없이 외래에서 경과 관찰 중이다(Fig. 1).

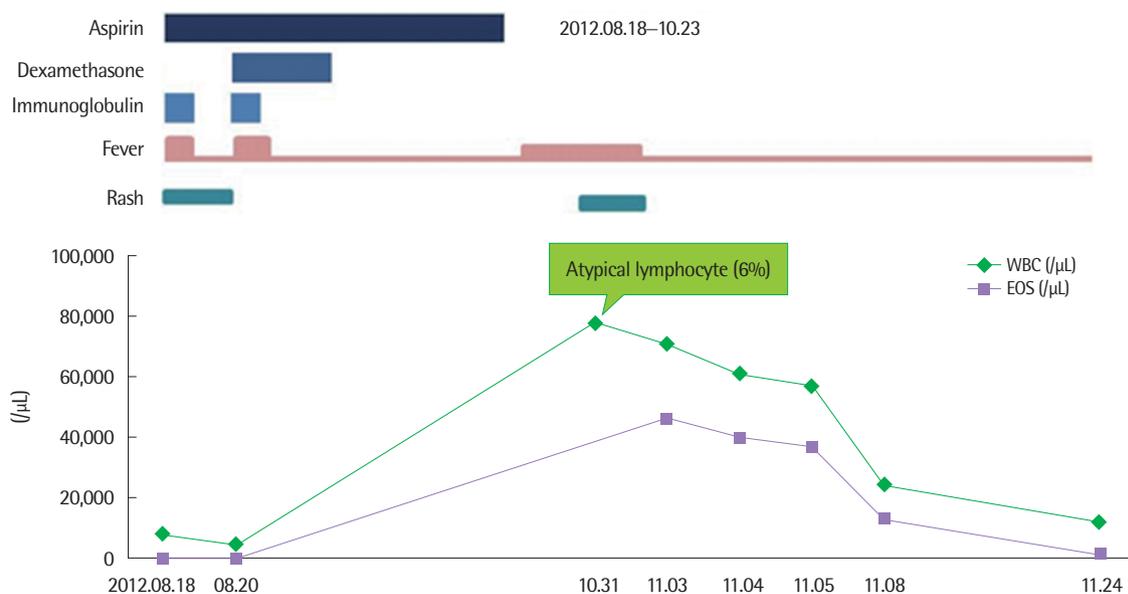


Fig. 1. Clinical course of the patient. WBC, white blood cells; EOS, eosinophil count.

고 찰

호산구증가증은 혈액 내 절대 호산구 수가 1,500/ μ L 이상이거나 호산구 비율이 백혈구 말초혈액의 5% 이상을 차지하는 경우로 정의한다.⁷⁾ 일반적으로 호산구증가증은 반응성 호산구증가증, 호산구증가증을 동반한 다른 혈액 신생물, 만성 호산구성 백혈병과 특발성 호산구증가증 등으로 나눌 수 있으며, 호산구증가증의 가장 큰 원인으로는 기생충 감염, 알레르기질환 또는 약물 부작용 등이 있다.^{7,8)} 본 증례의 환자와 같이 3개월 미만의 일시적인 호산구증가증은 일반적으로 염증, 알레르기반응, 약물 부작용, 또는 바이러스나 세균의 감염 같은 급성 반응 과정에서 나타나는 것으로 알려져 있다.^{9,10)}

또한 호산구증가증이 가와사키병과 관련하여서도 발생할 수 있다는 여러 연구 결과들이 보고된 바 있다. 가와사키병 환자와 다른 원인에 의한 발열을 동반한 대조군과 비교한 연구에서 환자군이 대조군에 비해 치료 전후 모두에서 말초혈액 내 절대 호산구 수와 그 비율이 높았고,¹¹⁾ 다른 연구에서는 호산구증가증을 보이는 가와사키병 환자의 대부분이 가와사키병의 급성기에, 특히 면역글로불린 치료 후에 말초 호산구 수가 급격히 올라가고, 면역글로불린 치료 3주 후에 정상으로 회복되는 경향을 보였다고 보고하였다.¹²⁾

그러나 이와 달리, 가와사키병의 회복기에 나타난 호산구증가증에 대한 증례도 있다. 불완전형 가와사키병 치료 2개월 후 호산구증가증(절대 호산구 수 74,000/ μ L)이 나타난 8개월 소아⁸⁾와 가와사키병 발생 1개월 후 고열, 호산구증가증(말초 혈액 백혈구의 12%), 간부전을 보인 2세 소아의 경우, 호산구증가증의 원인이 가와사키병의 경과가 아닌 아스피린에 의해 나타났으며 피부 철폘검사 및 림프구 자극 시험을 통해 아스피린 유발 과민반응증후군(aspirin-induced hypersensitivity syndrome)으로 진단되었다.⁶⁾

본 증례의 환자의 경우 가와사키병의 급성기에는 호산구증가증이 나타나지 않았으며, 면역글로불린 치료 2개월 후에도 호산구증가증이 지속되어 본 환자에서 나타난 호산구증가증은 가와사키병과 직접적인 연관은 없는 것으로 생각하였다. 또한 기생충 감염과 알레르기질환에 의한 호산구증가증이 배제된 후 약물에 의한 호산구증가증을 고려하였을 때, 아스피린 철폘검사 및 림프구 자극 시험으로 아스피린에 의한 반응을 확인하지는 못했지만 호산구증가증이 발생하기 2-3개월 내에 본 증례의 환자에게 투여한 약물 중 약물과민반응을 일으킬 수 있는 것¹³⁾은 아스피린이 유일하다는 점에서 아스피린에 의해 발생한 호산구증가증을 의심하였다. 본 증례의 환자는 아스피린 투여 시작 2개월 후에 시행한 검사에서 호산구증가증이 나타났으며 복용 중단 이후 1개월까지 지속되었다.

약물과민반응증후군(drug hypersensitivity syndrome, drug rash with eosinophilia and systemic symptom, DRESS)은 일정기간 동안 지속적으로 투여한 약물에 의해 피부발진과 동반되는 다

발성 장기 이상을 보이는 것을 말한다.¹⁴⁾ 약물에 대한 지연형 과민반응이 가장 주된 원인이나 유전적 소인이나 바이러스 등이 복합적으로 관여하는 것으로 알려져 있다. 원인 약물 복용 시작 후 2-6주의 긴 잠복기를 거쳐 발열을 동반한 피부발진을 시작으로 다양한 임상 증상이 나타나는 공통점을 가진다. 호산구증가증은 이러한 환자들의 50% 이상에서 보이는 가장 일반적인 혈액학적 이상 소견이다. 심한 경우 내부장기 손상까지 동반하며 치사율이 10%에까지 이르고, 주요 사망 원인은 급성 간부전인 것으로 알려져 있다. 치료는 원인 약물을 찾아 투여를 중단하고, 전신적 스테로이드를 투여하는 것이다.^{14,15)}

약물과민반응증후군을 일으키는 원인 약물의 3분의 1이 방향성 항경련제로 보고되었고¹⁶⁾ 현재까지 약물과민반응증후군과 관련된 증례 역시 대부분 항경련제에 의한 것으로^{17,18)} 아스피린에 의한 약물과민반응증후군은 국내에서 보고된 바가 없다.

본 증례에서 환자는 아스피린의 과민성에 대한 가족력이 있고, 아스피린 복용 시작 8주 후에 발열, 피부 발진의 증상과 백혈구 및 호산구증가증이 나타났으며, 약물 중단 2주 이후에도 백혈구와 호산구 증가 소견은 지속되어 아스피린에 대한 약물과민반응증후군이 의심되었다. 하지만 약물과민반응증후군의 진단 기준⁹⁾ 중 다른 내부 장기의 이상 소견이 없어, 약물과민반응증후군의 전 단계 또는 발생 초기 단계(early presentation of DRESS)로 생각하였다.

아스피린에 대한 약물과민반응증후군은 발생률이 극히 낮으나 약물과민반응증후군이 피부발진, 일시적인 호산구증가증, 림프절 종대 등의 비교적 가벼운 임상 경과부터 장기부전, 사망에 이르는 심각한 상황까지 이를 수 있고, 본 증례에서처럼 동반 임상 증상이 없거나 경미한 경우라도 소아 환자에서 아스피린 복용 후 호산구증가증의 발생 가능성이 있다. 특히 가와사키병의 유병률이 높은 우리나라의 경우에는 소아 환자에서 아스피린 복용에 따른 약물과민반응증후군의 발생 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 생각된다. 따라서 소아 환자에서 아스피린 복용 중 또는 복용 중단 이후에도 추적 관찰 및 혈액검사를 통해 호산구증가증에 대한 확인이 필요할 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S126-37.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
3. Abonia JP, Castells M. Drug allergy in pediatric patients. *Pediatr Ann* 2011;40:200-4.
4. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:376-80.
5. Kidon MI, Liew WK, Chiang WC, Lim SH, Goh A, Tang JP, et al. Hyper-

- sensitivity to paracetamol in Asian children with early onset of nonsteroidal anti-inflammatory drug allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:51-6.
6. Kawakami T, Fujita A, Takeuchi S, Muto S, Soma Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by aspirin treatment of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:146-9.
 7. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:39-44.
 8. O'Byrne ML, Cohen MS. Marked eosinophilia in a patient with history of severe atypical Kawasaki disease. *Congenit Heart Dis* 2013;8:E130-3.
 9. Valent P. Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders. *Blood Rev* 2009;23:157-65.
 10. Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. You can investigate the most likely causes right in your office. *Postgrad Med* 1999;105:193-4, 199-202, 207-10.
 11. Terai M, Yasukawa K, Honda T, Jibiki T, Hirano K, Sato J, et al. Peripheral blood eosinophilia and eosinophil accumulation in coronary microvessels in acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:777-81.
 12. Kuo HC, Yang KD, Liang CD, Bong CN, Yu HR, Wang L, et al. The relationship of eosinophilia to intravenous immunoglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:354-9.
 13. Criado PR, Criado RE, Avancini Jde M, Santi CG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) / drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012;87:435-49.
 14. Song WJ, Chang YS. Drug hypersensitivity syndrome: a literature review of associated viral reactivation. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31:77-83.
 15. Peyriere H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006;155:422-8.
 16. Aihara Y, Ito SI, Kobayashi Y, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S. Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2003;149:165-9.
 17. Kim CW, Choi GS, Yun CH, Kim DI. Drug hypersensitivity to previously tolerated phenytoin by carbamazepine-induced DRESS syndrome. *J Korean Med Sci* 2006;21:768-72.
 18. Kim YH, Choi CW, Lee GY, Kim WS. A case of valproic acid induced DRESS syndrome. *Korean J Dermatol* 2012;50:85-8.
 19. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156:1083-4.