

저용량의 Dapsone과 국소 Tacrolimus 병용치료로 상당한 호전을 보인 국소성 후천물집포피박리증

연세대학교 의과대학 피부과학교실, 피부생물학 연구소

김미리 · 이상은 · 김수찬

Successful Treatment of Localized Epidermolysis Bullosa Acquisita with Low-dose Dapsone and Topical Tacrolimus

Mi Ri Kim, M.D., Sang Eun Lee, M.D., Soo-Chan Kim, M.D.

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

A 52-year-old man had a twenty-five year history of recurrent bullous eruption that was localized to both cheeks. The diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita was confirmed by means of direct immunofluorescence and salt-split direct immunofluorescence studies that were performed on the perilesional skin. The patient has been in partial remission state with the treatment of low dose dapsone (12.5~25 mg) and topical tacrolimus. Herein, we report on a case of EBA localized to the face, and it showed a favorable response to treatment with low-dose dapsone and topical tacrolimus. (Korean J Dermatol 2009;47(9):1090~1093)

Key Words: Dapsone, Localized epidermolysis bullosa acquisita, Tacrolimus

서 론

후천물집포피박리증은 표피하 수포의 조직소견을 보이는 자가면역 수포성 질환으로서 피부 기저막대의 고정원 섬유를 구성하는 제7형 교원질 성분에 대한 자가항체를 특징으로 한다¹. 염증성 병변의 경우에는 체간과 사지를 포함한 피부 굴측부에 주로 발생하며, 외상 기인성의 경우에는 손, 발 또는 다리나 무릎의 노출부 등 물리적 자극을 쉽게 받을 수 있는 부위에 호발하지만 비전형적으로 얼굴에만 국한된 수포성 병변을 보이는 예들이 국내외에서 몇몇 보고자들에 의해 발표된 바 있다²⁻⁵. 후천물집포피박리증의 치료로는 전신 및 국소 스테로이드제, 면역억제제, dapsone, colchicine 등의 약물이 사용되고 있으나 치료에 저항하는 경우가 많았다⁵. 저자들은 얼굴에 국한하여 반흔성 소수포 및 가피를 보이며 스테로이드제 치료에 반응하지 않는 후천물집포피박리증 환자에서 저용량의 dapsone 과 함께 국소 병용 요법으로 tacrolimus를 사용하여 상당한

호전을 보인 환자 1예를 경험하고 국소형의 후천물집포피박리증에서 dapsone과 tacrolimus를 효과적인 치료제로 제안하고자 이를 보고하는 바이다.

증 례

52세 남자 환자가 양측 뺨에 국소적으로 발생한 소양감을 동반한 긴장성 수포 및 미란을 주소로 내원하였다. 환자는 25세부터 소양감을 동반한 긴장성 수포와 가피가 얼굴에 발생하였으며, 그동안 치료제로서 전신 및 국소 스테로이드제를 사용하였으나 호전과 악화를 반복하는 재발성 양상을 보였다. 내원 당시 신체 검사상 피부 병변 이외의 비정상적인 이학적 소견은 관찰되지 않았으며, 일반혈액검사, 일반화학검사, 소변검사서 정상 소견 보였다. 피부 병변은 양측 뺨에서 홍반성 반과 위축성 반흔이 관찰되었으며, 왼쪽 뺨에는 미란을 동반한 긴장성 소수포가 발생되었으며, 오른쪽 뺨에는 혈관확장을 동반한 위축성 반흔이 관찰되었다(Fig. 1A, C). 이러한 피부 병변은 다른 신체 부위에서는 관찰되지 않았으며, 구강점막 및 결막에 이상소견 없었다. 왼쪽 뺨의 긴장성 수포에서 시행한 조직 생검 소견상 표피하 수포를 관찰할 수 있었고, 수포내 및 상부 진피에서 호중구와 호산구 침윤이 관찰되었다(Fig. 2A). 병소 주위 조직의 직접면역형광 검사상 기저막대를 따라

<접수: 2009. 6. 2, 수정: 2009. 7. 9, 게재허가: 2009. 8. 20.>

교신저자: 김수찬

주소: 135-720 서울시 강남구 도곡동 146-92

영동세브란스병원 피부과

전화: 02)2019-3362, Fax: 02)3463-6136

E-mail: kims@yuhs.ac

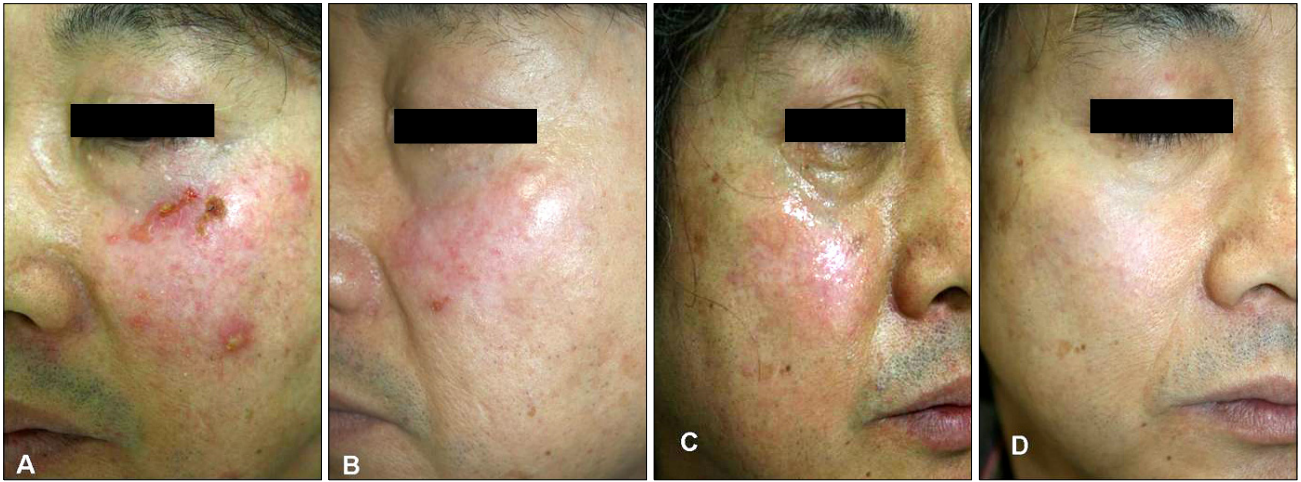


Fig. 1. (A) Erythematous tense bullae and erosion with crust on a background of diffuse erythematous atrophic plaque on the left cheek. (B) The skin lesion showed much improvement after systemic dapsone intake and topical tacrolimus application. (C) Atrophic scar with telangiectasia on the right cheek. (D) The skin lesion showed much improvement after systemic dapsone intake and topical tacrolimus application.

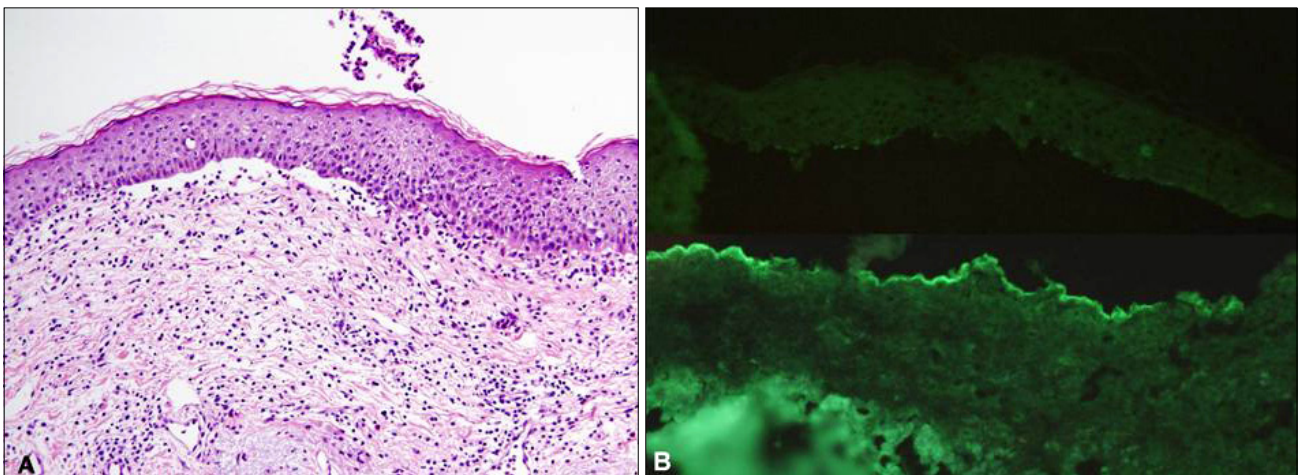


Fig. 2. (A) Subepidermal bulla was found with dermal inflammatory infiltrate. The infiltrate contains both lymphocytes and neutrophils (H&E, $\times 200$). (B) Direct immunofluorescence of 1 mol NaCl-split perilesional skin showed linear IgG and C3 deposition on the dermal side.

IgG와 C3의 선상 침착이 관찰되었으며, 환자의 피부조직을 1M 식염수로 분리한 조직에서 시행한 직접면역형광검사에서는 진피쪽에만 IgG와 C3의 침착을 보였다(Fig. 2B). 국소성 후천물집표피박리증으로 진단하고, dapsone (50~75 mg/d)과 tacrolimus 연고(Protopic[®] 0.1%, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd)를 하루 1~2회 병변에 도포하도록 하였다. 치료시작 6주 후 새로운 병변의 발생은 중지되었고, 병변의 호전을 보여 dapsone을 12.5~25 mg/d로 감량하고, 현재까지 2년간 외래 추적 관찰 중에 있으며, 간헐적으로 피곤한 경우에만 소규모의 재발성 수포를 보이는

상당히 호전된 상태를 유지하고 있다(Fig. 1B, D). 약제에 의한 특별한 부작용은 호소하지 않았다.

고 찰

후천물집표피박리증의 임상소견은 매우 다양하여 전형적 후천물집표피박리증에서 볼 수 있는 선단부위에 호발하는 외상에 의한 수포성 병변 및 흉터, 유사천포창에서 볼 수 있는 체간, 사지에 호발하는 가려움을 동반한 홍반과 염증성 수포, 점막 유사천포창에서 볼 수 있는 점막의

미란과 궤양성 병변 등 다양한 임상형태를 보일 수 있으며, 여러 임상형들이 혼재되어 나타나는 경우도 있다¹. 비전형적인 임상상을 나타내는 후천물집포피박리증의 많은 보고가 있었으며, Joly 등²과 Wozniak 등³은 얼굴에만 국한된 수포성 병변을 보이는 비전형적인 형태의 후천물집포피박리증을 보고하였다. 국내에서는 1992년 Lee와 Jun⁴이 44세 환자에서 얼굴에 국한되어 발생한 후천물집포피박리증 1예를 보고하였으며, 이후 1998년 Choi 등⁵이 왼쪽 뺨에만 국한되어 재발하는 양상을 보이는 후천물집포피박리증 1예를 보고하였다. Brunsting-Perry형의 흉터 유사천포창은 주로 얼굴과 목에 국한되어 생기는 만성 재발성 수포 병변을 보이는 질환으로, 과거 항체가 증명되지 않았을 때 발표된 임상적인 질환명으로 그 후 연구에 의하면 면역전자현미경검사상 자가항체가 고정원섬유에 침착되며, 수포가 치밀대 하부에서 분리된 증례가 보고되면서 Brunsting-Perry형의 흉터 유사천포창이 국한된 병변을 보이는 후천물집포피박리증의 한 양상일 수 있다는 주장도 있다².

본 증례는 수포가 광선 노출부인 얼굴에 발생하였으며, 식염수-분리 조직에서 시행한 직접 면역형광검사에서는 진피쪽에만 IgG의 침착을 보인다는 점에서 수포성 전신성 홍반성 루푸스와 감별이 필요하다. 하지만 본 증례는 American Rheumatism Association의 전신성 홍반성 루푸스의 진단기준을 만족시키지 못한다는 점과 수포성 전신성 홍반성 루푸스는 흉터를 남기지 않는 수포를 형성하고 초기에 전신적인 수포성 병변으로 질병이 시작하는데 반해 본 증례는 얼굴에만 국한하여 위축성 반흔을 남기는 수포를 형성하였다는 점 및 수포성 전신성 홍반성 루푸스의 조직학적 특징인 유두진피의 호중구성 미세농양을 관찰할 수 없다는 점으로 감별할 수 있었다⁶. 그 외에 후천물집포피박리증과 감별할 질환으로 항 epiligrin 점막 유사천포창이 있다. 이 질환 역시 식염수-분리 조직에서 시행한 면역형광검사에서는 진피쪽에만 IgG의 침착을 보이지만, 면역전사검사상 항체가 반응하는 항원이 laminin 5이며, 임상적으로 점막의 병변이 피부 병변보다 우세하므로 피부 병변만 있는 본 증례와는 다르다고 할 수 있다⁶. 표피하 수포성 질환을 정확히 진단하기 위해서는 면역전사검사로 항원성분의 분자량을 동정 확인하거나 면역전자현미경을 이용해 항체의 침착 위치를 조사하는 것이 진단에 필요하나 본 증례와 같이 국소적으로 수포가 발생하는 경우 혈청의 자가 항체가 면역형광검사나 면역전사검사로 검출되지 않는 경우가 많다⁴. 본 증례에서는 1M 식염수로 분리한 조직을 기질로 사용하고 환자의 혈청을 이용하여 시행한 간접면역형광검사에서는 형광이 관찰되지 않았지만, 환자의 피부 조직을 1M 식염수로 분리한 조직에서 시행한 직접면역형광검사에서는 진피쪽에만 IgG와 C3의 침착을 보였다.

국소적으로 두경부에만 수포가 발생하는 후천물집포피박리증은 전신적으로 수포가 발생하는 후천물집포피박리증에 비해 좋은 예후를 가지지만 악화와 호전을 거듭하고 환자에 따라서는 피부와 점막에 흉터를 남기며 수 년간 장

기적으로 증세가 지속될 수 있다⁴. 이 질환의 치료는 이제까지 보고된 여러 증례에 의하면 대부분 스테로이드제의 국소적 도포나 전신투여 및 dapsone의 병용투여를 시행하였다²⁻⁵. 본 증례는 그동안 전신 및 국소 스테로이드제를 사용하여 치료하였으나 지속적으로 수포는 재발되었고 오랫동안의 국소 스테로이드제 사용으로 홍반과 피부위축이 심한 상태였다. 저자들은 치료 초기에 dapsone 75 mg/d과 tacrolimus 국소 도포를 시작하였고, 이후 치료 6주 후에 병변의 발생이 중지되어 dapsone을 25 mg/d로 줄여 현재까지 국소 tacrolimus 치료를 병용치료 중이다. 현재까지 2년 간의 추적관찰기간 동안 1달에 한번 정도 소수포가 좌측 뺨에 발생하는 정도의 부분관해 상태를 유지하고 있으며, 위축성 반흔을 동반한 홍반도 호전된 상태다.

본 증례의 경우 국소 스테로이드제 사용을 중단하고 국소 치료로 tacrolimus를 병행하여 효과가 있었다. 국소 tacrolimus는 아토피피부염, 백반증, 건선, 편평태선 등의 피부질환에서 그 치료 효과가 입증되었다^{7,8}. Tacrolimus는 T 림프구 내의 단백질인 FK-506 binding protein과 결합하여 Calcineurin의 활성을 억제함으로써 항원인 T 림프구의 기능을 억제시키고 nuclear factor of activated T cells의 활성화를 방해하여 IL-2, 3, 4, 5, IFN- γ , TNF- α 등의 생산을 저해할 수 있다⁹. 아직까지 tacrolimus를 사용하여 후천물집포피박리증은 보고된 바가 없으며, Demitsu 등¹⁰은 국소형의 유사천포창에서 tacrolimus를 병변에 도포하였을 때 홍반과 수포형성이 현저히 감소하는 것을 보고하면서 그 기전을 tacrolimus에 의해 면역반응이 억제되었기 때문일 것이라 생각하였다. 본 증례와 같이 조직학적으로 염증세포가 많이 침윤되는 염증형의 국소성 후천물집포피박리증에서도 tacrolimus의 T 세포 활성화의 억제가 병변 부위의 염증 반응을 억제시킬 수 있을 것으로 생각한다⁷⁻¹⁰. 또한 저용량의 dapsone을 병용함으로써 dapsone에 의한 보체계의 부경로 활성화의 억제 및 호중구의 화학주성 억제 효과가 tacrolimus에 의한 면역억제 효과와 상승효과를 일으켰을 것이라 생각한다¹⁰. 효과 면에서 뿐만 아니라 부작용에 있어서도 국소 tacrolimus는 일시적인 작열감과 소양감을 제외하고는 큰 부작용이 없는데 반하여 국소 스테로이드제는 피부 위축, 선조(striae), 여드름, 입 주위염, 주사 등을 일으킬 수 있으므로 국소 tacrolimus가 장기적인 유지요법으로 더 적합하다고 생각한다⁸.

저자들은 얼굴에 국한하여 반흔성 소수포 및 가피를 보이며 스테로이드제 치료에 반응하지 않는 후천성 물집포피박리증환자에서 저용량의 dapsone과 함께 국소 병용요법으로 tacrolimus를 사용하여 호전을 보인 예를 경험하고 국소형의 후천물집포피박리증에서 tacrolimus를 효과적인 치료제로 제안하고자 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ, Inman AO,

- Queen LL, Gammon WR, et al. Identification of the skin basement membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med* 1984;310:1007-1013
2. Joly P, Ruto F, Thomine E, Delpoch A, Balquerie X, Tron F, Lauret P, et al. Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid: a clinical variant of localized acquired epidermolysis bullosa? *J Am Acad Dermatol* 2000;28:89-92
 3. Wozniak K, Kowalewski C, Rosinska-Borkowska D, Ciupinska M. Two patients with localized epidermolysis bullosa acquisita: diagnostic value of laser scanning confocal microscopy. *Br J Dermatol* 2007;156:1066-1068
 4. Lee CW, Jun KM. Epidermolysis bullosa acquisita presenting with localized facial blisters. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17:363-365
 5. Choi GS, Lee ES, Kim SC, Lee S. Epidermolysis bullosa acquisita localized to the face. *J Dermatol* 1998;25:19-22
 6. Kang MJ, Choi YW, Choi HY, Myung KB, Soung SH, Han WS. Two cases of epidermolysis bullosa acquisita with atypical distribution of eruptions. *Korean J Dermatol* 2000; 38:106-110
 7. Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? *Arch Dermatol* 1999;135:574-580
 8. Yoo SR, Lee CW. Three cases of oral lichen planus treated with topical tacrolimus. *Korean J Dermatol* 2006;44:521-523
 9. Sidbury R, Hanifin JM. Topical immunomodulators. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003:2359-2361
 10. Demitsu T, Kakurai M, Yoneda K, Iida E, Takada M, Hiratsuka Y, et al. Localized pemphigoid (Brunsting-Perry type) with IgG antibody to BP180 NC16a domain resembling lupus erythematosus successfully treated with topical tacrolimus therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:79-80
-