

Ticlopidine에 의해 유발된 것으로 추정되는 수포성 유천포창

가천의과대학고교 피부과학교실, 연세대학교 의과대학 피부과학교실¹

이혜영 · 백진옥 · 이종록 · 김민 · 김수찬¹ · 노주영

Ticlopidine Induced Bullous Pemphigoid

Hye Young Lee, M.D., Jin Ok Baek, M.D., Jong Rok Lee, M.D.,
Min Kim, M.D., Soo Chan Kim, M.D.¹, Joo Young Roh, M.D.

Department of Dermatology, Gachon University of Medicine and Science, Incheon,
Yonsei University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Bullous pemphigoid (BP) is an acquired autoimmune disease that's characterized by subepidermal vesicles and bullae. The etiology for BP is mostly idiopathic, but numerous observations have suggested the role of certain drugs in the occurrence of bullous pemphigoid. Drugs such as penicillamine, furosemide, captopril, enalapril, sulfasalazine and ampicilline have been reported to be associated with bullous pemphigoid. We report here on a new case of bullous pemphigoid that was probably induced by ticlopidine (thienopyridine, adenosine diphosphate receptor inhibitor) in a 78 year old female patient. (**Korean J Dermatol 2009;47(9):1019~1023**)

Key Words: Bullous pemphigoid, Drug, Ticlopidine

서론

수포성 유천포창은 피부기저막대 성분에 대한 IgG, C3 자가항체를 가지는 특발성 자가면역 질환으로 피부 및 점막에 표피하 수포를 형성하는 만성 수포성 질환이다. 원인은 알려진 바 없으나 드물게 penicillamine, furosemide, captopril, enalapril, sulfasalazine, ampicilline과 같은 약물에 의해 유발된 수포성 유천포창이 보고된 바 있고 치매, 뇌경색, 파킨슨 증후군, 다발성 경화증과 같은 신경학적 질환과의 연관성이 제기된 바 있다. 저자들은 파킨슨 증후군과 뇌경색 및 당뇨의 과거력으로 3년 동안 다양한 약물을 복용하고 있던 78세 여자 환자에서 ticlopidine [Ticlid[®]] (thienopyridine, adenosine diphosphate receptor inhibitor)을 복용 5일 후 수포성 유천포창이 발생한 예를 관찰하고 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증례

환자: 박○○, 78세, 여자
주소: 홍반성 반과 긴장성 수포
현병력: 내원 한 달 전부터 사지에 소양감을 동반한 다양한 크기의 홍반성 반과 긴장성 수포로 본원 피부과에 내원하였고, 피부 발진 생기기 5일 전쯤 clopidogrel [Plavix[®]]을 ticlopidine [Ticlid[®]] (thienopyridine, adenosine diphosphate receptor inhibitor)으로 대체하여 복용하였다.
과거력: 파킨슨 증후군과 뇌경색 및 당뇨로 3년 전부터 ropinirole (dopamine agonist), carbidopa (dopadecarboxylase inhibitor), ramipril (ACE inhibitor), glimepiride (sulfonylurea), clopidogrel (thienopyridine, adenosine diphosphate receptor inhibitor)을 복용함.
가족력: 특이 사항 없음.
이학적 소견: 피부 소견 외 특이 사항 없음.
피부 소견: 사지에 국한하여 소양감을 동반한 다양한 크기의 홍반성 반과 긴장성 수포, 미란, 가피가 다수 관찰되었으며(Fig. 1), 구강, 결막 등의 병변은 관찰되지 않았고 Nikolsky 징후는 음성이었다.
병리조직학적 소견: 팔의 병변에서 시행한 피부 생검의 H&E 염색 소견 상 표피하 수포가 관찰되었고, 수포내부에 호산구가 관찰되고 표피 내 각질형성 세포의 괴사가 일부 관찰되었다(Fig. 2). 진피 내에는 혈관 주변에 호산구의 침

<접수: 2009. 5. 19, 수정: 2009. 6. 5, 게재허가: 2009. 6. 9.>
교신저자: 노주영
주소: 405-220 인천시 남동구 구월동 1198번지
가천의과대학고교 피부과학교실
전화: 032)460-2763, Fax: 032)460-2001
E-mail: jyroh1@gilhospital.com



Fig. 1. Multiple erythematous tense bullae with erosion and crust on the arm and leg

윤보다 림프구의 침윤이 많고 혈관 내에 일부 혈전이 관찰되었다(Fig. 3). 병변 주위조직에서 시행한 직접면역형광 검사에서 기저막대를 따라 선상의 IgG와 C3가 침착되었고 1M NaCl salt-split skin을 기질로 사용한 간접면역형광 검사에서 수포 천장의 표피측에 선상의 IgG의 침착(1 : 40 dilution)이 관찰되었다(Fig. 4).

검사 소견: 간기능 검사, 항핵항체 검사, anti-streptolysin O, C-reactive protein, VDRL test, Rheumatoid factor, 소변 검사는 정상범위 내지 음성이었고 일반 혈액검사에서 호산구가 9.4%로 증가되었다.

치료 및 경과: 초기에 prednisolone 1 mg/kg/day로 치료를 시작하여 병변의 호전을 보였고 치료 10일째 azathioprine 100 mg과 병용투여를 시작한 후 점차 감량하여 치료한 달째 치료를 종결하였다. 이상의 소견들을 종합하여 수



Fig. 2. (A) Histopathologic findings show subepidermal blister with eosinophilic infiltration (H&E, $\times 100$), (B) Eosinophils in the blister cavity (arrow) and focal necrotic keratinocyte in the epidermis (arrow head) (H&E, $\times 400$)

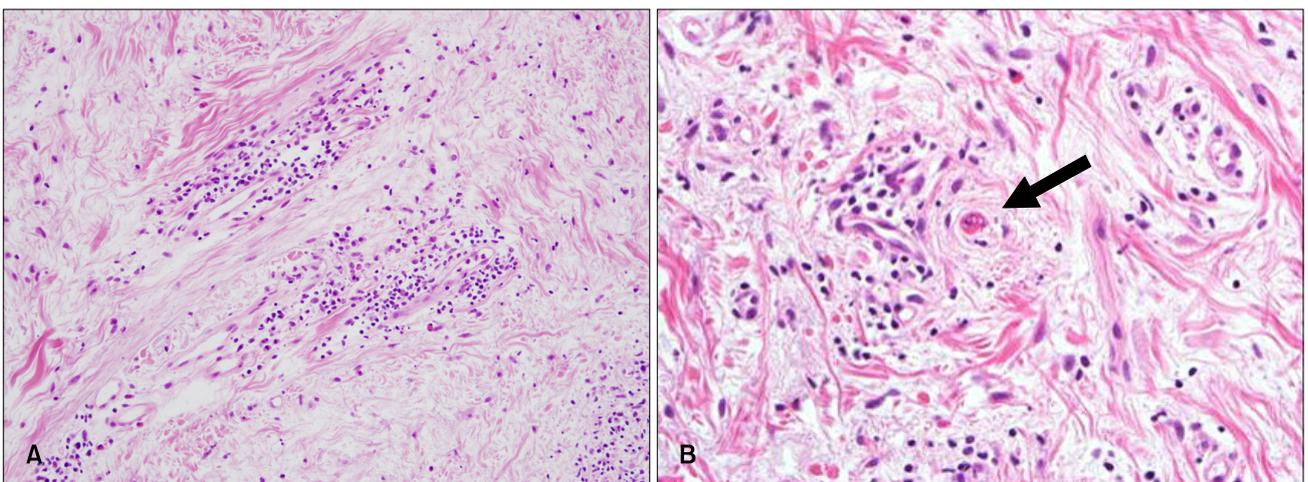


Fig. 3. (A) Perivascular lymphocytic infiltration and scattered eosinophilic infiltration in the dermis (H&E, $\times 200$), (B) Focal microthrombi in the vascular lumen of dermis (arrow) (H&E, $\times 400$)

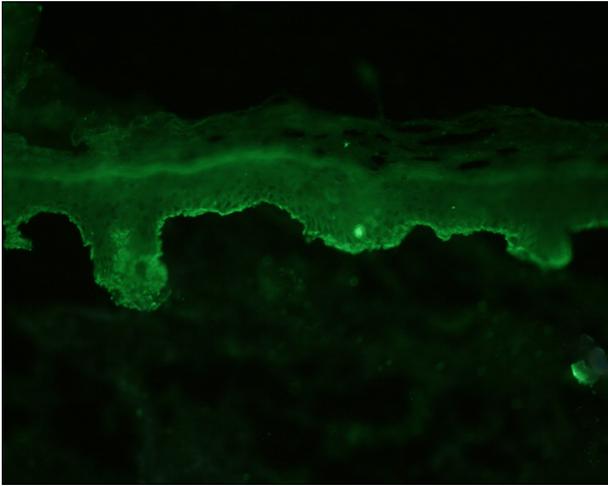


Fig. 4. The indirect immunofluorescence study reveals linear IgG deposit along the epidermal roof of the basement membrane zone on the salt-split skin ($\times 400$).

포성 유천포창으로 진단하고 ticlopidine의 약 복용 5일 후 피부 발진이 생긴 병력에 근거하여 ticlopidine을 다시 clopidogrel로 바꾸어 복용하도록 하였고 다른 약제들은 계속 복용하도록 하였다. 이후 환자는 30개월 동안 재발의 소견을 보이지 않았고 현재까지 특별한 치료 없이 경과 관찰 중에 있다.

고 찰

수포성 유천포창은 피부기저막대 성분(BPAG1/BPAG2, 분자량 230/180 kDa)에 대한 자가 항체를 가지는 자가면역 질환으로 피부 및 점막에서 표피하 수포를 형성하는 만성 수포성 질환이다. 노년층에서 호발하며 서혜부, 액와부, 사지의 굴측부에 긴장성 수포가 산재되어 나타난다. 수포성 유천포창의 원인은 특발성인 경우가 대부분이나 드물게 약물에 의해 유발된 수포성 유천포창이 보고된 바 있다. 유발 약물로는 penicillamine, furosemide, captopril, enalapril, sulfasalazine, ampicilline, phenacetine, fluoxetine, bumetanide 등이 보고되어 왔으며¹⁻³, 최근에는 valsartan (angiotensin II receptor antagonist)외에도 beta-blocker와 gabapentin, spironolactone, neuroleptics에 의해 유발된 수포성 유천포창이 보고되었다¹. 새로운 약물 투여 후 6주 이내에 피부 발진이 생긴 경우 약물에 의한 피부 발진을 의심하여야 하며 약물의 독성 대사 산물이나, 약물 그 자체에 대한 면역반응으로 피부 발진이 생기는 것으로 생각된다. 약물에 의해 발생한 경우 대개 약물을 중단하면 병변이 소실되며, 중단한 후에도 질환이 지속되는 경우 원인이 약물이 아닐 가능성이 높다. 약물에 의해 유발된 수포성 유천포창은 특발성 수포성 유천포창에 비해 젊은 연령에서 생기는 경향이 있고, 피부 조직 검사에서 표피 내 각질형성

세포의 괴사 소견과 진피 내 혈관 주변에 호산구나 중성구의 침윤보다 림프구의 침윤이 많고 혈관 내에 혈전이 관찰되는데⁴, 이는 본 증례의 조직 소견과 일치한다. 또한 혈청 내에 피부기저막대에 대한 자가 항체가 관찰되지 않는 경우가 많고 원인 약물 중단 후 보존적 치료만으로 호전된다. 본 증례의 경우 수포성 유천포창을 유발할 가능성이 높은 약물로 알려진 ACE inhibitor 제제인 ramipril을 복용하고 있었으나 3년 동안의 복용기간 동안 피부 발진을 포함한 부작용을 호소하지 않았고 피부 발진 이후에 ramipril을 지속적으로 복용하였으나 피부 병변이 호전된 것으로 보아 ramipril과의 연관성을 배제할 수 있었다. 또한 clopidogrel을 ticlopidine으로 바꾸어 복용한지 5일 이후에 수포성 유천포창이 생겼고 ticlopidine중단 후 피부 병변의 재발 없이 호전된 경우로, 약물유해반응(adverse drug reaction)의 객관적인 척도인 Naranjo probability scale에 따라 본 증례에서 ticlopidine은 수포성 유천포창의 probable cause (상당한 근거가 되는 원인 약물)로 생각된다⁵.

Ticlopidine은 thienopyridine 유도체로서 ADP (adenosine diphosphate) 수용체에 작용하여 혈소판의 응집을 억제한다. Thienopyridine 유도체는 간에서 cytochrome P450 3A4, 3A5, 2C19에 의해 대사된다⁶. Thienopyridine 유도체는 티올(thiol)기를 함유하고 있으며 대사 과정에서 황성형인 설펜산(sulfenic acid)이 형성된다⁷. 흔히 수포성 약진을 일으키는 원인 약물은 티올(thiol)기, 이황화결합(disulfide bond), 황(sulfur)을 포함한 고리를 함유하고 있는데 penicillamine, captopril, enalapril이 그 예이며, 수포성 유천포창을 유발하는 약물로 알려져 있다⁸. 본 증례에서 수포성 유천포창이 생긴 기전으로 ticlopidine에 함유된 티올(thiol)기와 활성 대사 산물인 설펜산(sulfenic acid)이 작용했을 가능성이 있다. Clopidogrel은 ticlopidine과 구조적으로 유사하나 카르복시기를 포함하고 있으며, 정확한 기전은 밝혀진 바 없으나 위장관계 장애 및 피부 발진 등의 약물 부작용은 clopidogrel보다 ticlopidine에서 더 많이 보고되었다^{9,10}. Makkar 등¹¹은 ticlopidine과 clopidogrel을 투여한 후, 두 약물 모두에 피부 발진을 보인 두명의 환자를 보고하면서 두 약물 사이의 교차과민반응(cross-sensitivity reaction)을 제시하였다. 그러나 Garcia 등¹²은 ticlopidine에 유발된 고정약진의 예에서 ticlopidine과 clopidogrel 각각에 대하여 경구유발시험한 결과, ticlopidine 양성 반응과 clopidogrel 음성 반응을 관찰한 후 두 약물간에 교차과민반응은 확인하지 못하였고 이는 본 증례와 일치하는 결과이다. Ticlopidine에 의한 피부 발진은 Day¹³가 2.8%, Gent 등¹⁴이 18%의 빈도로 다양하게 보고하였다. Yosipovitch 등¹⁵은 ticlopidine에 의해 유발된 피부 발진에 대한 연구에서 약물 투여 후 2일에서 21일 후에 피부 발진이 생기며 이는 2일에서 30일간 지속된다고 보고하였다. 피부 병변은 대부분 혈액학적 이상을 동반한 자반증 및 반상출혈 외에 두드러기 양 발진, 소양감을 동반한 홍반 및 구진의 양상으로 나타난다¹⁵. 그 외에 고정약진, 홍반통증 양 병변 및 다형 홍반 양 병변, 급성 전신

성 발진성 농포증(acute generalized exanthematous pustulosis), 편평 태선, 혈관염이 드물게 보고된 바 있다¹⁶. Ticlopidine에 의해 유발된 자가면역 질환의 예로 혈전성 혈소판감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura)¹⁷, 전신성 홍반성 루푸스의 예¹⁸가 보고된 적이 있으나 수포성 유천포창과 관련된 예는 아직까지 보고된 바 없다.

수포성 유천포창의 원인은 밝혀지지 않았으나 신경학적 질환과의 연관성이 제기된 바 있다. Cordel 등¹⁹은 수포성 유천포창과 신경학적 질환의 연관성에 대한 연구에서 총 341명의 수포성 유천포창의 환자들 중 123명(36%)의 환자가 적어도 한가지 이상의 신경학적 질환이 있다고 하였다. 동반된 신경학적 질환은 치매(20%), 뇌경색(15%), 파킨슨 증후군(9%)의 순이었으며 고령의 수포성 유천포창 환자에서 이러한 신경학적 질환이 동반되는 경우가 많고 예후가 나쁘다고 보고하였다. 또한 Stinco 등²⁰은 후향적 역학 조사에서 수포성 유천포창과 다발성 경화증 및 파킨슨 증후군과의 연관성을 제시하였는데 이러한 신경 퇴행성 질환에서 형성되는 항원이 면역계에 노출되면 면역반응을 유발한다고 하였다. 이 때 관여하는 항원은 수포성 유천포창 항원의 두 가지 유사 단백질 중 하나인 BPAg1-n (neuronal isoform)으로서 피부에 존재하는 BPAg1과 면역 교차 반응을 유도하는 것으로 신경 퇴행성 질환에서 수포성 유천포창이 생기는 기전을 설명하였다. 본 증례가 Cordel 등¹⁹과 Stinco 등²⁰의 연구와 다른 점은 수포성 유천포창이 만성적으로 재발하지 않고 단발성으로 발병하여 의심되는 약물의 중단 후 호전되었다는 점, 새로운 약물 투여와 수포성 유천포창 발병의 시간적 상관관계가 있었다는 점이다. Stinco 등²⁰의 연구에서 수포성 유천포창이 있는 환자들은 baclofen, delorazepam, levodopa, carbidopa 등 다양한 약물을 복용하고 있었으나 저자들은 약물 투여와 수포성 유천포창 발병의 시간적 상관관계가 없어 병용 약물에 의한 수포성 유천포창의 가능성을 배제하였다.

이상으로 저자들은 파킨슨 증후군과 뇌경색 및 당뇨병 치료중인 환자에서 ticlopidine을 복용한 후 수 일내 발생한 홍반성 수포성 피부 발진을 관찰하고 약물 유발성 수포성 유천포창으로 진단하였다. 약물에 의한 수포성 유천포창의 한 예로 ticlopidine이 유발 약물의 가능성이 있음을 관찰하고 드문 사례로 생각하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Lee JJ, Downham TF 2nd. Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature. *J Drugs Dermatol* 2006;5:562-564
- Arnold HL, Odom RB, James WD. Chronic blistering dermatoses, In: Arnold HL, Odom RB, James WD, editors. *Andrew's diseases of the skin*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000:586-590
- Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vailant L, Pauwels C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case control study. *Arch Dermatol* 1996; 132:272-276
- Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Cutaneous reactions to drugs*. 7th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2008:358-359
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30: 239-245
- Ramaraj R. Cytochrome P450 2C19 polymorphism and clopidogrel after MI. *Lancet* 2009;373:1172
- Dansette PM, Libraire J, Bertho G, Mansuy D. Metabolic oxidative cleavage of thioesters: evidence for the formation of sulfenic acid intermediates in the bioactivation of the antithrombotic prodrugs ticlopidine and clopidogrel. *Chem Res Toxicol* 2009;22:369-373
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill, 2008:338
- Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-1672
- McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine: an updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs* 1990;40:238-259
- Makkar K, Wilensky RL, Julien MB, Herrmann HC, Spinler SA. Rash with both clopidogrel and ticlopidine in two patients following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Ann Pharmacother* 2006;40:1204-1207
- García CM, Carmena R, García R, Berges P, Camacho E, Cotter MP, et al. Fixed drug eruption from ticlopidine, with positive lesional patch test. *Contact Dermatitis* 2001; 44:40-41
- Day HJ. Overview: clinical experiences with ticlopidine. *Agents Actions Suppl* 1984;15:297-309
- Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1: 1215-1220
- Yosipovitch G, Rechavia E, Feinmesser M, David M. Adverse cutaneous reactions to ticlopidine in patients with coronary stents. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:473-476
- Litt JZ. *Litt's drug eruption reference manual including drug interactions*. 12th ed. London and New York: Taylor & Francis, 2006:551-552
- Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, et al. Ticlopidine-and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance

- findings (1989~2008). *Kidney Int Suppl* 2009;11:S20-24
18. Spiera RF, Berman RS, Werner AJ, Spiera H. Ticlopidine-induced lupus: a report of 4 cases. *Arch Intern Med* 2002; 162:2240-2243
19. Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, Delaporte E, Lok C, Vaillant L. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology* 2007;215:187-191
20. Stinco G, Codutti R, Scarbolo M, Valent F, Patrone P. A retrospective epidemiological study on the association of bullous pemphigoid and neurological diseases. *Acta Derm Venereol* 2005;85:136-139
-