

Fig. 1. Progress flowchart of the patient



Fig. 2. Multiple variable-sized erythematous macules and patches on the trunk and upper extremities (A), and on the lower extremities (B)

(Fig. 1). 환자는 심한 소양감을 호소하였고 피부 소견상 다양한 크기의 홍반성 반점과 판이 전신에서 관찰되었다(Fig. 2). 검사실 소견상 일반 혈액 검사에서 호산구의 비율이 19.8%로 증가되어 있었으며 일반 화학 검사, 요 화학 검사 등 다른 검사에서는 정상 소견을 보였다. 피부 병리 조직학적 검사상 이상각화증(parakeratosis), 표피 내 괴사된 각질 세포(necrotic keratinocytes)와 림프구의 세포의 유출(exocytosis) 소견과 진피 내 표재성 혈관 주위로 림프구 침윤이 관찰되었으며 일부 멜라닌 탐식 세포(melanophages)도 관찰되었다(Fig. 3). 항경련제에 의한 약진 또는 항경련제 과민성 증후군을 의심하고 과거 항경련제 투여 내역을 확인한 결과 수년간 sodium valproate (Depakine chrono)만 투여되다가 처음 피부 발진과 함께 전신 증상이 나타난 3개월 전부터는 sodium valproate와 lamotrigine (Lamictal)이 함께 투여되었다. Lamotrigine에 의한 항경련제 과민성 증후군을 의심하여 lamotrigine을 중단하고 전신 및 국소 스테로이드를 투여한 후 증상이 호전되었다.

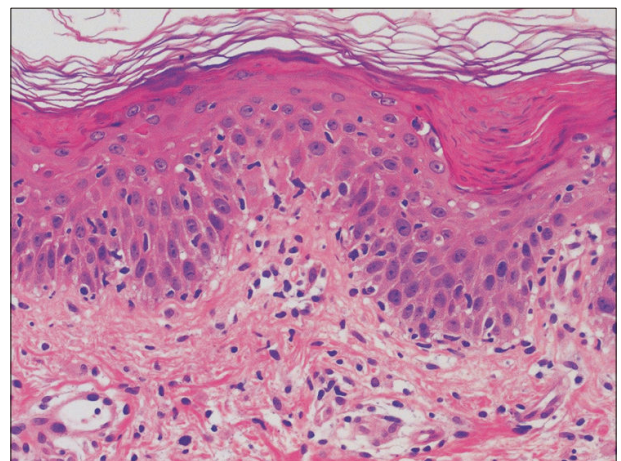


Fig. 3. Hyperkeratosis, parakeratosis, necrotic keratinocytes and lymphocytic exocytosis in the epidermis and superficial perivascular lymphocytic infiltration and melanophages in the dermis (H&E, ×200)

고 찰

항경련제 과민성 증후군은 1,000명에서 10,000명에 1명 정도의 빈도로 나타날 수 있는 드문 과민성 질환으로 항경련제 복용 후 1주에서 12주 사이에 나타날 수 있다. 이 질환은 주로 phenytoin, carbamazepine, phenobarbital 같은 방향성 항경련제에 의해 잘 생기며 이 3가지 약제는 구조상 벤젠 고리를 공통적으로 가지고 있어 서로 교차 반응을 일으킬 수 있다^{1,2}. 최근에는 방향성 항경련제이지만 구조적으로 다른 lamotrigine에 의한 항경련제 과민성 증후군의 보고가 증가하고 있다⁴⁻⁶. 발열, 피부 발진, 내부 장기 침범의 3가지 임상 증상을 보이면 항경련제 과민성 증후군으로 생각할 수 있으나 이들 외에도 다양한 임상 양상을 보일 수 있어 진단이 쉽지 않을 수 있으며 경부 림프절 종대, 호산구증대증, 무력감, 인후두염 등의 전신 증상과 증후가 동반될 수 있다^{2,7}.

피부 발진은 항경련제 과민성 증후군 환자의 약 90%에서 나타나며 단순한 발진에서부터 Stevens-Johnson 증후군, 독성 표피 괴사 용해증까지 다양하게 나타날 수 있다. 대부분은 소양감이 심하며 대칭적으로 분포하는 다양한 크기의 홍반성 구진과 반점이 융합하는 소견을 보일 수 있으며 드물게 농포도 동반될 수 있다. 기타 피부 증상으로 안면부 부종과 결막염 등이 있다¹⁻³.

내부 장기 침범은 간이 가장 흔히 나타나며 경한 경우 간효소 수치가 약간 상승하는 정도이지만 심한 경우 전격성 간염, 간종대가 동반될 수 있다. 또한 간질성 신염, 뇌염, 무균성 뇌막염, 심근염, 심낭염, 간질성 폐렴, 장염, 갑상선 기능 저하증 등이 동반될 수 있다^{1,2,6}. 본 증례에서는 sodium valproate만 투여되다가 lamotrigine이 추가되면서 발열, 피부 발진, 급성 신부전, 대장염이 발생한 것으로 보아 신장과 대장 등 내부 장기 침범을 보인 항경련제 과민성 증후군에 합당하다고 생각하였다⁶.

병리 조직학적 소견은 이상 각화증, 림프구의 세포 외 유출, 괴사된 각질 세포, 기저층의 공포성 변성 등 다형 홍반의 특징적인 조직 소견을 보일 수 있으나 일부에서는 혈관염이나 비전형적 림프구 침윤이 보일 수 있다^{2,3}. 본 증례에서는 이상각화증(parakeratosis), 표피 내 괴사된 각질 세포(necrotic keratinocytes)와 림프구의 세포 외 유출(exocytosis) 소견과 진피 내 표재성 혈관 주위로 림프구 침윤이 관찰되었다.

발생 기전은 방향성 항경련제가 간의 cytochrome P450에 의해 대사되어 arene oxide 같은 활성의 중간 대사 물질이 생성되고 이 물질이 인체 내에서 세포의 거대 분자에 결합하여 세포 독성을 일으키는 것으로 되어 있다. Epoxide hydrolase라는 세포성 효소가 arene oxide계 대사 물질의 해독에 필요한데 이 효소의 결손이 있을 경우 독성 대사 물질이 축적되어 항경련제 과민성 증후군이 생기는 것으로 알려져 있다^{2,8}. Lamotrigine의 경우는 주로 N-glucuro-

nidation 과정을 통해 대사되며 일부는 2-N-oxide와 2-N-methylated 대사물을 생성하지만 이들 중 어느 것이 독성 활성을 가지는지는 알려져 있지 않다².

항경련제 과민성 증후군과 감별 진단해야 할 질환으로는 약진, 감염성 질환, 림프종, 가성 림프종, 결체 조직 질환 등이다. 약진의 경우는 발열, 내부 장기 침범의 유무를 통해 감별할 수 있으며 감염성 질환은 항체 검사, 배양 검사를 통해 감별할 수 있다. 결체 조직 질환은 내부 장기의 침범이 없으면서 관절통 등의 증상을 호소하는 경우가 많으므로 감별할 수 있다. 림프종이나 가성 림프종은 다수의 구진과 결절이 있으면서 지속적인 림프절 종대, 림프절 조직 검사 소견상 악성을 의심할 만한 비전형적인 림프구 증식이 있는지 여부를 통해 감별할 수 있다².

치료는 원인으로 의심되는 항경련제를 즉시 중단하는 것이 가장 중요하며 수액 공급, 항히스타민제, H2 수용체 차단제, 국소 도포 스테로이드 등이 일차적으로 사용되며 심한 경우는 전신적인 스테로이드 사용이 필수적이다. Stevens-Johnson 증후군이나 독성 표피 괴사 용해증의 경우에 있어서는 고용량의 정맥 면역 글로블린도 사용될 수 있다^{1,2}. 본 증례에서는 전신적 스테로이드 사용으로 1개월에 걸쳐 점차적으로 호전되었으며 lamotrigine을 중단한 2주 후부터는 피부 발진이 거의 소실되었다.

또한 같이 투여되던 sodium valproate가 단독으로는 항경련제 과민성 증후군을 잘 일으키지 않는 약제이나 lamotrigine과 같이 투여할 경우 lamotrigine의 반감기를 증가시키는 효과가 있어 본 환자에서도 sodium valproate가 lamotrigine에 의한 항경련제 과민성 증후군의 발생을 촉진하였을 것이라 생각할 수 있다⁹.

참 고 문 헌

1. Bessmertny O, Pharm T. Antiepileptic hypersensitivity syndrome: clinicians beware and be aware. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:34-39
2. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome.: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:489-501
3. Galindo PA, Borja J, Gomez E, Mur P, Gudin M, Garcia R, et al. Anticonvulsant drug hypersensitivity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:299-304
4. Schlienger RG, Knowles SR, Shear NH. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Neurology* 1998;51:1172-1175
5. Beller TC, Boyce JA. Prolonged anticonvulsant hypersensitivity syndrome related to lamotrigine in a patient with human immunodeficiency virus. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23:415-419
6. Fervenza FC, Kanakiriya S, Kunau RT, Gibney R, Lager DJ. Acute granulomatous interstitial nephritis and colitis in anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with

