

Minocycline과 Nicotinamide 병용투여로 호전된 수포성 유천포창 1예

동국대학교 의과대학 피부과학교실, 병리학교실*, 연세대학교 의과대학 피부과학교실**

임재우 · 이용환 · 서무규 · 김정란* · 김수찬**

=Abstract=

A Case of Bullous Pemphigoid Successfully Controlled by Minocycline and Nicotinamide

Jae Woo Lim, M.D., Yong Hwan Lee, M.D., Moo Kyu Suh, M.D.,
Jung Ran Kim, M.D.*, Soo Chan Kim, M.D.**

Departments of Dermatology & Pathology*, College of Medicine, Dongguk University, Gyeongju, Korea,
Department of Dermatology, Yonsei University** College of Medicine, Seoul, Korea

Bullous pemphigoid is a chronic autoimmune disease of the elderly, characterized clinically by generalized tense bullae and histopathologically by subepidermal blisters. The mainstay of bullous pemphigoid treatment is systemic corticosteroids, often combined with other immunosuppressive drugs. We report a case of bullous pemphigoid occurring in 23-year-old woman. The disease did not respond to high dose steroid and azathioprine treatment, but was controlled by minocycline and nicotinamide. (Korean J Dermatol 2005;43(12):1663~1666)

Key Words: Bullous pemphigoid, Minocycline, Nicotinamide

서 론

수포성 유천포창은 피부기저막대 성분에 대한 자가항체를 가지는 자가면역 질환으로 주로 노년층에서 호발하며 임상적으로는 전신의 긴장성 수포와 조직학적으로는 표피하 수포를 특징으로 하는 만성 수포성 질환이다¹⁻³. 본 증의 치료는 전통적으로 스테로이드와 azathioprine, methotrexate 등과 같은 면역억제제가 주로 사용되며, 고용량 methylprednisolone과 혈장반출요법이 이용되기도 한다. 그러나 이러한 약제와 연관된 부작용이 질환자체보다 심각할 수 있으므로 steroid sparing regimen으로 minocycline과 nicotinamide 병용투여(이하 M-N therapy)가 안전하고 효과적인 치료로 보고되고 있다^{4,6}.

저자들은 23세 여자 환자에서 발생한 수포성 유천포창

1예를 M-N therapy로 좋은 치료효과를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

23세 여자 환자로 내원 5일 전부터 안면부에 경도의 작열감을 동반한 다양한 크기의 홍반성 반과 긴장성 수포가 발생한 후 점차 전신으로 퍼지는 양상을 보여 본원 피부과에 내원하여 입원하였다. 과거력 및 가족력상 뇌성마비인 것 외에는 특기사항 없었으며, 이학적 검사상 피부소견외에 특기사항 없었다. 피부병변은 전신에 경도의 작열감을 동반한 다양한 크기의 홍반성 반과 긴장성 수포, 미란, 가피가 다수 관찰되었으며(Fig. 1A), 구강 점막에도 다수의 수포와 미란이 관찰되었고 Nikolsky 징후는 음성이었다. 검사실 소견상 일반혈액 검사에서 호산구가 8.7%로 증가되었고 혈청 IgE가 604IU/ml로 증가된 것 외에 일반혈액검사, 말초혈액 도말검사, 요검사, 간기능 및 신기능 검사, 매독혈청반응검사, 심전도 및 흉부 X-선 검사 등은 모두 정상범위 내지 음성이었다. 체간의 병변에서 시행한 피부 생검의 H & E 염색상 표피하 수포가 관

〈접수: 2005년 3월 9일〉

교신저자: 서무규

주소: 780-350 경북 경주시 석장동 1090-1

동국의대부속 경주병원 피부과

전화: 054)770-8269 Fax: 054)773-1581

E-mail: mksuhmd@hanmail.net

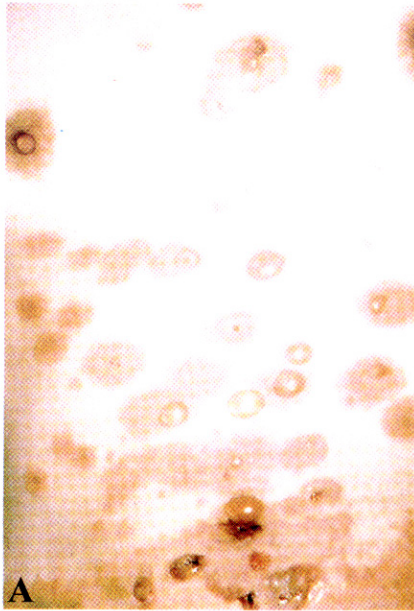


Fig. 1A. Multiple erythematous tense bullae with erosions and crusts on the trunk. B. Post inflammatory hyperpigmentation on the trunk after T-N therapy for 1 month.

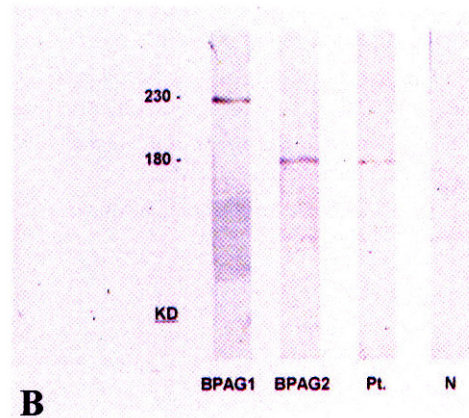
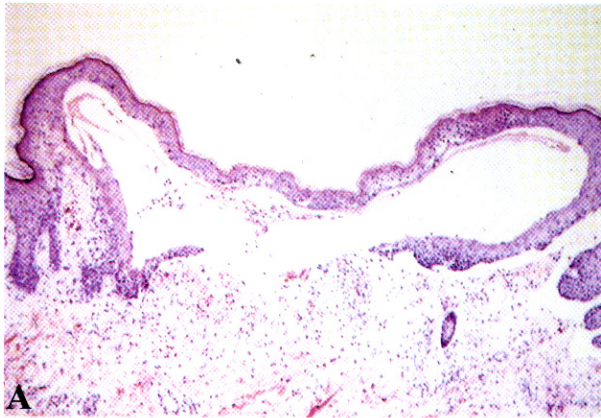


Fig. 2A. Subepidermal blister with eosinophils and epithelial regeneration on the floor of the bulla(H & E stain, $\times 100$). B. The immunoblotting analysis reveals bands corresponding to 180kD BP antigen(Pt. : patient's serum, N : normal control serum).

찰되었고 수포내부와 상부진피에 주로 호산구로 구성된 염증세포의 침윤이 관찰되었다(Fig. 2A). 병변 주위조직에서 시행한 직접면역형광 검사에서 기저막대를 따라 선상의 IgG와 C3가 침착되었고 salt-split skin을 기질로 사용한 간접면역형광 검사에서 수포의 표피층에 IgG의 침착(1:640 dilution)이 관찰되었다. 환자의 혈청을 이용한 면역전사 검사에서는 BPAG2인 180kDa의 당단백에 반응하는 자가항체가 확인되었다(Fig. 2B). 이상의 소견들로 유전포창으로 진단하고 환자는 입원초기에 dexamethasone 10mg 근주로 치료를 시작했으나 다수의 수포가 발생, 악화되는 소견 관찰되어 입원 5일째 azathioprine 100mg과 병용투여를 시작하였으나 뚜렷한 호전소견을 관찰할 수 없었다.

입원 21일째 장기간 고용량의 스테로이드 사용으로 인해 환자는 소화불량과 속쓰림 등의 위장장애를 호소하여 입원 22일째 스테로이드 용량을 감량하면서 minocycline 200mg과 nicotinamide 400mg의 병용투여를 시작하였다. 이후 병변은 점차 호전되는 소견을 보였으며 환자는 스테로이드 용량을 서서히 감량하여 입원 33일째 dexamethasone 5mg 근주를 prednisolone 30mg 경구투여로 교체한 후 새로운 병변을 보이지 않아 퇴원하였다(Table 1). 퇴원 후 유지요법으로 1개월간 prednisolone 10mg을 경구투여하였으나 병변부 과색소침착외에 재발의 소견을 보이지 않아 이후 현재까지 특별한 치료없이 경과관찰중에 있다(Fig. 1B).

Table 1. Changes of disease activity by the managements during hospital days

Hospital days	1-4	5-11	12-14	15-21	22-28	29-32	33
Management	Dexa 10mg	Dexa 10mg AZT 100mg	Dexa 7.5mg AZT 100mg	Dexa 10mg AZT 100mg	Dexa 7.5mg AZT 100mg MIC 200mg NCA 400mg	Dexa 5mg AZT 100mg MIC 200mg NCA 400mg	Pd 30mg MIC 200mg NCA 400mg
Disease activity	severe	moderate	severe	moderate	mild	mild	improved

Mild : new lesion developed : < 5

Moderate : new lesion developed : 5-10

Severe : new lesion developed : > 10

Dexa : dexamethasone, AZT : azathioprine, MIC : minocycline, NCA : nicotinamide

Pd : prednisolone

고찰

수포성 유천포창은 흔한 자가면역 수포성 질환으로 주로 노년층에서 호발하나 젊은 사람이나 소아에서 생길 수 있다⁵. 본 증례의 경우 23세의 비교적 젊은 나이에 발생하였다.

본 증의 치료는 자가항체 생산의 억제와 병적인 항체, 그리고 염증 매개체의 제거에 목표를 두고 있으며⁷, 전통적으로 전신적인 스테로이드와 azathioprine, methotrexate 등과 같은 면역억제제가 주로 사용되고, 고용량 methylprednisolone과 혈장반출요법이 이용되기도 한다^{4,6}. 그러나 본 증은 주로 노년층에서 호발하며 비교적 만성적인 치료경과를 보이므로 본 증이 호발하는 노년층이나 약물을 장기간 복용 시에는 약제에 의한 부작용이 질환자체보다 심각할 수 있다^{1,5,8}. 이러한 스테로이드로 인한 부작용을 줄이기 위해 효과적이고 안전한 steroid sparing regimen이 요구되었으며, 1986년 Berk와 Lorincz⁶가 T-N therapy를 처음 보고한 이후 본 증의 치료에 있어 T-N therapy가 효과적이고 안전한 약제로 알려져 있다^{4,5,8}.

Minocycline의 작용기전은 호중구와 호산구의 화학주성을 억제하는 것이며 이는 본 증에서 기저층에 대한 보체 매개성 염증반응을 억제하고 염증반응의 매개체를 억제하는 작용을 한다⁹. Nicotinamide는 과립구로부터 단백질 분해효소의 분비를 억제하고 mast cell을 안정화하여 히스타민 분비를 막는 작용을 한다^{6,10}. 이와 같은 기전으로 M-N therapy의 상승효과는 이미 장기 용기성 홍반 등의 호중구의 화학주성이 과도하게 증가된 다른 질환의 치료에서 사용되고 있다.

Nicotinamide의 부작용으로는 고용량을 장기간 사용하였을 경우 간독성, 소양증, 홍반, 흑색 극세포증(acanthosis nigricans)과 어린선양 피부변화 등이 보고되었으나 이는 하루 2,500mg이상의 용량을 수개월간 복용하였을 경우 발생했으며⁶, minocycline과 연관된 것으로는 소화장애, 간독성과 광독성 등이 보고되었다⁸. 그러나 이러한 M-N

therapy의 부작용은 스테로이드의 사용과 연관된 위궤양, 고혈당, 고혈압, 체중증가와 골다공증 등과 같은 부작용보다는 미약하다고 할 수 있다⁸.

본 증례의 경우 입원초기에 고용량의 스테로이드와 면역억제제로 치료를 시작했으나 증상의 호전을 보이지 않았고 장기간의 스테로이드 사용으로 인한 부작용이 우려되어 스테로이드를 감량하면서 M-N therapy의 병용투여를 시작하여 합병증 없이 치료되었으며 현재까지 재발의 증후 없이 추적관찰 중에 있다.

참고 문헌

1. Chang YT, Liu HN, Wong CK. Bullous pemphigoid-a report of 86 cases from Taiwan. Clin Exp Dermatol 1996;21:20-22
2. Stanley JR. Bullous pemphigoid. In: Freedberg IM, Eisen AS, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al., editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York : McGraw-Hill, 2003:574-581
3. Kim JW, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH. A case of bullous pemphigoid with severe pruritus and elevated serum IgE level. Korean J Dermatol 2002;40:170-173
4. Kolbach DN, Remme JJ, Bos WH, Jonkman MF, De Jong MCJM, Pas HH, et al. Bullous pemphigoid successfully controlled by tetracycline and nicotinamide. Br J Dermatol 1995;133:88-90
5. Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G. A systemic review of treatments for bullous pemphigoid. Arch Dermatol 2002;138:385-389
6. Berk MA, Lorincz AL. The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and niacinamide. Arch Dermatol 1986;122:670-674
7. Loo WJ, Kirtschig G, Wojnarowska F. Minocycline as a therapeutic option in bullous pemphigoid. Clin Exp

- Dermatol 2001;26:376-379
8. Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1994;130:753-758
9. Thomas I, Khorenian S, Arbesfeld DM. Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline. J Am Acad Dermatol 1993;28:74-77
10. Hornschuh B, Hamm H, Wever S, Hashimoto T, Schroder U, Brocker EB, et al. Treatment of 16 patients with bullous pemphigoid with oral tetracycline and niacinamide and topical clobetasol. J Am Acad Dermatol 1997;36:101-103