

Allopurinol에 의한 박탈성 피부염 환자에서의 탈감작 요법

연세대학교 의과대학 내과학 교실, 알레르기 연구소

김중선·정혜원·박정업·조영준·허애정·김철우·윤영연·박종원·홍천수

Successful desensitization for treatment of an exfoliative dermatitis to allopurinol

Jung Sun Kim, Hye Won Chung, Jung Yeop Park, Young Jun Cho, Ae Jung Huh

Chul Woo Kim, Young Yeon Yoon, Jung Won Park and Chein Soo Hong

Department of Internal Medicine, College of Medicine Yonsei University, Seoul, Korea

Allopurinol is widely used for chronic tophaceous gout as a uric acid lowering agent. Hypersensitivity to allopurinol occurs in about 10% of patients, which limits the usage of allopurinol. The successful oral and intravenous desensitization of allopurinol has been reported worldwide since 1976.

We recently experienced a 51-year-old male patient with gouty arthritis and hyperuricemia, who had previously experienced skin rash after allopurinol treatment. When allopurinol was re-tried, erythematous and foliative skin rash developed on entire body. Because allopurinol was essential in controlling hyperuricemia, the oral desensitization of allopurinol was tried.

We report successful rapid oral allopurinol desensitization in the patient with chronic tophaceous gout, who exhibited exfoliative dermatitis as allopurinol hypersensitivity.

Key words : allopurinol, hypersensitivity, desensitization, gout

서 론

알로퓨리놀{4-hydroxypyrazole (3,4-d) pyrimidine}은 요산저하제로 만성통풍환자에서 널리 사용되는 약이며 다른 특별한 대용약제가 없는 실정이다¹⁾. 하지만 알로퓨리놀은 3-10%에서 미약한 부작용²⁾과 더불어 과민성증후군, 주로는 피부병변으로 나타날 수 있는 것으로 보고되고 있고 이들 환자에서 알로퓨리놀 사용에 많은 어려움이 있다. 약물 과민성증후군에 의한 탈감작은 현재 β -lactam 항생제, sulfa제제 등 일부 약제에서 시도되고 있으며³⁾ 알로퓨리놀 탈감작요법은 1976년 Meyrier 등이⁴⁾ 시행한 아래로 세계적으로 성공적으로 경구 및 정맥을 통한 시도가 보고되었다. 우리나라에서도 알로퓨리놀에 대한 과

민성 증후군에 대한 보고는 있으나⁵⁾ 탈감작 치료에 대해서는 보고가 없다.

저자들은 알로퓨리놀에 의한 박탈성 피부염이 있었던 만성통풍환자에서 탈감작 요법을 성공적으로 시행한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 안 ○ 섭, 남자, 58세

주소 : 양측 무릎과 발목관절 통증과 부종

현병력 : 상기환자는 1994년부터 양측무릎과 발목 관절의 통증과 부종이 있었으며 1997년 통풍성 관절염으로 진단받았다. 환자는 알로퓨리놀을 20일 투여 후 전신에 홍반과 발열로 인해 알로퓨

리놀을 사용하지 않고 지내던 중 양측무릎과 발목 관절에 통증과 부종이 발생하여 본원에 내원하였다. 내원 다음날 알로퓨리놀 300mg 투여 시작하였으며 그 다음날 새벽부터 전신에 홍반, 발열과 피부박탈소견 보여 알로퓨리놀 투여 중지하였고 이 후 5일후부터 상기 증상 소실되었고, 우측 무릎과 좌측 발목에서 요산 결석 추출 수술 시행 받았다. 그 후 Meyrier 등의 방법에 (Table 1) 준해 12일간 탈감작요법 시행하였다.

과거력 및 가족력 : 30년전 결핵성 늑막염으로 수술받은 병력 있으며 2년전 고혈압 진단 받았으나 간헐적으로 투약 중이었다.

진찰소견 : 입원당시 혈압은 140/80mmHg, 호흡수는 분당 20회, 맥박수는 분당 84회, 체온은 37.2°C였다. 의식은 명료하였으며 발육은 양호한 편이었으며 만성병색을 띠고 있었다. 두경부소견상 결막이나 공막에는 특이소견 없었으며 흉부진찰상 정상소견이었다. 복부는 특이사항이 없었고 우측 무릎관절과 좌측 발목관절에 통증과 부종이 관찰되었다.

검사소견 : 알로퓨리놀투여 후 시행한 검사실소견

상 혈색소 12.7gm/dL, 해마토크리트 37.1%, 백혈구 1,0370/mm³, 혈소판 416,000/mm³, 호산구 2,271/mm³(21.9%)이었다. 소변검사상 혈미경적 혈뇨가 있었고 혈액응고검사상 정상이었다. 일반화학검사상 BUN/Cr 20.0/2.1mg/dL, 요산 10.0mg/dL로 높았다. 24시간 요검사검사상 단백질은 332mg/24hr, uric acid 283mg/24hr, 크레아틴 청소율은 20ml/1.7m²이었다. 항핵항체검사상 1:40 회석혈청에 약한 반응 있었으나, anti-dsDNA 항체는 음성이었고 CRP는 0.639 mg/dl 였으며, 우측 무릎 관절강 흡인검사상 요산결정이 관찰되었다 알로퓨리놀 투여후 전신에 홍반성의 피부병변이 나타났으며 5일후부터 피부박탈 소견이 관찰되었다.

탈감작요법 : 환자의 피부병변이 모두 소실된 후에 Meyrer 등의 방법으로 알로퓨리놀 200mg 분말을 탄산수소 나트륨 20mEq/l와 종류수 1000ml에 회석한 다음 Table 1에 기술된 순서대로 경구 투여하였다.

경과 : 본 환자의 경우 신기능의 감소를 고려하여 1일 알로퓨리놀을 150mg씩 투여하고 있으며

Table 1. Desensitization schedule

| Day | Solution | Dose | Day | Solution | Dose | Day | Dose |
|-----|----------|-------------|-----|----------|-------------|-------|-------|
| 1 | 0.1ml | 10 μ g | 5 | 6ml | 600 μ g | 9 | 75mg |
| | 0.2ml | 20 μ g | | 8ml | 800 μ g | | |
| | 0.3ml | 30 μ g | | 10ml | 1mg | | |
| 2 | 0.4ml | 40 μ g | 6 | 20ml | 2mg | 10 | 100mg |
| | 0.5ml | 50 μ g | | 40ml | 4mg | | |
| | 0.6ml | 60 μ g | | 80ml | 8mg | | |
| 3 | 0.7ml | 70 μ g | 7 | 160ml | 16mg | 11 | 125mg |
| | 0.8ml | 80 μ g | | 250ml | 25mg | | |
| | 0.9ml | 90 μ g | | 350ml | 35mg | | |
| 4 | 1ml | 100 μ g | 8 | 50mg | 12 | 150mg | |
| | 2ml | 200 μ g | | | | | |
| | 4ml | 400 μ g | | | | | |

* Bicarbonate 20 mEq/L 10mg of allopurinol powder was dissolved in 1000ml of distilled water with 8.4% sodium

현재 특별한 증상없이 외래 추적관찰 중이다.

고 칠

알로퓨리놀은 신부전 환자에 있어 요산을 저하시키는 유일한 약제로 되어 있으나⁶⁾, 10%에서의 과민반응이 나타날 수 있어 사용에 제한이 있고, ampicillin등의 약제의 항원성을 증가시켜 부작용의 빈도가 증가될 수 있어 다른 약제와의 상호작용에도 염두에 두어야 한다¹⁾. 최근 알로퓨리놀 대용약제로 근육주사제제인 polyethylene glycol-modified arthrobacter proformiae uricase⁷⁾과 cyclic imides가 알려져 있으나 아직 임상적으로 효과가 입증되지 못한 실정이다³⁾.

Allellano 등⁸⁾은 지금까지 보고된 알로퓨리놀 과민증후군 약 100예에 대하여 조사한 결과 피부 발진이 93.1%, 발열이 95.1%, 간기능 장애 88.0%, 신기능악화 83.8%, 백혈구 증다증 40.2%, 호산구 증다증이 59.7%에서 관찰되었으며, 특히 본 증례와 같이 신부전환자에 있어서의 알로퓨리놀부작용의 빈도는 15%까지 증가하는 것으로 보고하고 있다⁹⁻¹⁰⁾. 통풍성 병변에 의해 신장이 손상된 경우에는 체내의 요산이 축적되고 이로 인한 신기능의 저하가 심화되는 악순환이 형성될 수 있기에 잔탄 산화요소 억제제인 알로퓨리놀의 투여가 반드시 필요하다⁴⁾.

알로퓨리놀의 과민증후군에 대한 병인에 대한 근거는 완전히 밝혀지지 않은 상태로 알로퓨리놀의 주요 대사산물인 옥시퓨리놀(Oxypurinol)이 원인물질로 제시되고 있다. 옥시퓨리놀은 요산과 같이 신세뇨관에 흡수되며 알로퓨리놀보다 반감기가 길어 신기능이 저하되거나 Thiazide계통의 이뇨제 병용시 혈중농도의 증가와의 관련성이 제시되어 용량조절이 필요하다고 알려져 있다¹¹⁾. 그러나, 옥시퓨리놀의 혈중농도가 정상임에도 과민성 증후군의 보고도 있으며 Shiohara 등은¹²⁾ intracellular adhesion molecule-1의 부조화가 알로퓨리놀 과민반응의 하나의 기전으로 제시하고 있고 피부와 신장조직검사상 사구체 기저막과

피부의 IgG 및 보체의 침착이 관찰된다는 점에서 볼 때 면역복합체에 의한 제 III형 과민반응의 가능성과 혈청 IgE와 호산구의 증가로 미루어 IgE 매개 과민반응의 가능성도 생각할 수 있다¹³⁻¹⁵⁾. 또한 Chan 등에¹⁶⁾ 의하면 17명의 알로퓨리놀 과민증후군 환자에서 HLA검사상 AW33와 BW58에서 강한 양성 연관성과 A2에서 강한 음성 연관성을 보여 유전성연관성과 면역 체계의 이상의 가능성을 보고하였으나 아직 그 근거는 불충분한 상황이고 탈감작 요법 후의 병태생리학적 변화에 있어서도 명확히 알려진 바는 없다¹⁷⁾.

알로퓨리놀에 대한 대체 약제가 없는 실정에서 알로퓨리놀 탈감작 요법은 1963년 Meyrer 등이⁴⁾ 시작한 아래로 세계적으로 널리 시행되고 있다. Adel 등이³⁾ 9명의 통풍환자에서 알로퓨리놀 탈감작 요법을 시행한 결과 4명에서 저용량(5mg)에서 피부반응이 나타나 치료기간과 용량의 조절이 필요하였고 2명에서는 각각 2개월, 20개월 후에 피부반응이 나타나 다시 용량 조절이 필요하였고 총 치료기간은 21-81일 사이로 개인간의 차이가 있었다. 경구요법에 효과가 없는 경우에서 Barbara 등에¹⁸⁾ 의해 정맥을 통한 신속한 탈감작 요법이 시행된 바 있으나, 아직까지는 경구요법이 안전하고 효과적인 것으로 되어 있다.

현재 탈감작 치료는 중독성 표피괴사 융해증, 무괴립성 백혈구증등의 심각한 부작용시에는 시행하지 않는 것으로 되어 있고, Aerllano 등에 의하면 중독성 표피괴사 융해증등 심각한 알로퓨리놀 과민성환자 101명의 환자에서 27명 사망한 것으로 보고 한 바 있어 이들 중증의 알로퓨리놀 과민증후군 환자에서는 탈감작 요법의 실패시 초래할 수 있는 위험성을 고려하여 이를 시행하지 않는 것으로 되어 있다⁵⁾. 탈감작 요법시행시에는 중증의 과민반응의 신속한 조기 발견이 예후에 중요한 영향을 미치므로 신기능 검사, 간기능 검사와 주의 깊은 환자의 관찰이 필요하다¹⁹⁾.

본 증례에 있어서는 알로퓨리놀에 대한 약물발진의 병력이 있고 다른 원인이 될만한 약물의

투여가 없었던 환자에서 알로퓨리놀의 재투여로 인해 발생한 호산구증, 발열, 박탈성 피부병변과 약제를 끊고 나서 5일후 증상의 소실을 확인함으로서 알로퓨리놀의 과민증후군을 증명할 수 있었다. 임상적으로 박탈성 피부염이 의심되는 상황에서 알로퓨리놀 탈감작 요법의 위험성이 있었으나 신부전과 더불어 관절에 요산의 침착이 증명되었고 고요산증이 지속되는 상태에서 알로퓨리놀의 사용이 불가피한 상황으로 충분한 사전 설명과 환자의 동의를 얻은 후 탈감작 요법이 시행되었다.

국내에서는 알로퓨리놀의 과민성증후군의 예는 보고되고 있으나¹⁹⁾ 이에 대한 탈감작 요법은 아직까지 보고가 없다. 이에 탈감작 요법을 성공적으로 시행한 알로퓨리놀 과민증후군환자 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

결 론

알로퓨리놀의 피부과민증 환자에서 경구 탈감작을 성공적으로 시행한 1예를 경험하였으며 아직 대체약제가 없는 실정으로 앞으로 알로퓨리놀 탈감작 요법의 필요성을 제시하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Excess of ampicillin rashes associated with allopurinol or hyperuricemia. *N Engl J Med* 286:505-7, 1972
- 2) Umpierrez A, Cuest-Herranz J, De Las Heras M, Liuch-Bernal M, Figueredo E, Sastre J: Successful desensitization of a fixed drug eruption caused by allopurinol. *J Allergy Clin Immunol* 101:286-8, 1998
- 3) Adel GF, Jody L, Jack S, Thomas WP: Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reaction. *Am J Med* 93: 299-302, 1992
- 4) Meyrier A: Desensitization in a patient with chronic renal disease and severe allergy to allopurinol. *Br Med J* 2:458, 1976
- 5) 방형돈, 정진호, 조광현, 윤재일: Allopurinol 과민증후군. *대한피부과학회지* 33:1:130-4, 1995
- 6) Wallace SL, Singer JZ: Therapy in gout. *Rheum Dis Clin North Ann* 14:441-57, 1988
- 7) Chua CC, Greenberg ML, Viau AT, Nucci M, Brenckman WD Jr, Hershfield MS: Use of polyethylene glycol-modified uricase (PEG -uricase) to treat hyperuricemia in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 109:114-7, 1989
- 8) Arellano F, Sacristan JA: Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacotherapy* 27:337-43, 1993
- 9) Singer JZ, Wallace SL: The allopurinol hypersensitivity syndrome: unnecessary morbidity and mortality. *Athritis Rheum* 29: 82-7, 1986
- 10) Ella W, Richard SP: Allopurinol hypersensitivity in a patient with severe, chronic, topaceous gout. *Arthritis and Rheum* 6:707-9, 1985
- 11) Wood MH, Sebel E, O'Sullivan WJ: Allopurinol and thiazide. *Lancet* 1:751, 1972
- 12) Shiohara P, Nicoloff BJ, Sagawa Y: Fixed drug eruption. *Arch Dermatol* 125:1371-6, 1989
- 13) Millis RM Jr: Severe hypersensitivity reactions associated with allopurinol. *JAMA* 216: 799-802. 1971
- 14) Nckendrick MW, Geddes AM: Allopurinol hypersensitivity. *Br Med J* 1:988, 1979
- 15) 김주현, 이병호, 표희정, 최동섭, 서동진, 원남희: Allopurinol에 의한 육아종성 간염 1예. *대한내과학회지* 31:136-40, 1986
- 16) Chan SH, Yan T: HLA and allopurinol drug eruption. *Dermatologica* 179:32-2, 1989
- 17) Kelso JM, Keating RM: Successful desensitization for treatment of a fixed drug eruption to allopurinol. *J Allergy Clin Immunol* 97:1171-2, 1996

- 18) Barbara AE, Walz-Leblanc W, John R, Douglas K: Allopurinol sensitivity in patient with chronic tophaceous gout: success of intravenous desensitization after failure of oral desensitization. *Arthritis and Rheum* 34:1329-31, 1991
- 19) Elion GB, Yu TF, Gutman AB, Hitchings FH: Renal clearance of oxypurinol, the chief metabolite of allopurinol. *Am J Med* 45:69, 1969