

Carbamazepine에 의해 발생한 백혈구 감소증, Stevens-Johnson 증후군 1예

전북대학교 의과대학 신경과학교실, 피부과학교실*

오선영, 김영현, 서만욱, 신병수, 홍성신*

= Abstract =

A Case of Neutropenia and Stevens-Johnson Syndrome in a Patient Treated With Carbamazepine

Sun-Young Oh, M.D., Young-Hyun Kim, M.D., Man-Wook Seo, M.D.,
Byung-Soo Shin, M.D., Seong-Sin Hong, M.D.*

Department of Neurology & Dermatology, Choun Buk National University Medical School*

Background : Carbamazepine is a commonly used anticonvulsant agent, particularly in the management of partial seizures. Because of the low incidence of adverse effects associated with this drug, these are often ignored or forgotten. We present a patient in whom transient neutropenia and Stevens-Johnson syndrome has developed after short-term therapy with carbamazepine..

KEY WORDS : Carbamazepine, neutropenia, Stevens-Johnson syndrome.

서 론

Carbamazepine은 부분 또는 전신성 간질뿐 아니라 대상포진 후 신경통, 삼차신경통증, 당뇨병성 신경병증, 아밀로이드 신경통 등 신경과 영역에서 가장 흔히 사용되는 약물중의 하나이며, 정신과 영역에서도 정동 장애에서 리튬 대치 치료, 난치성 정신병, 공격성 행동등에 널리 사용되고 있는 약물이다. 일반적으로 Carbamazepine은 다른 주요 항경련제보다 상대

적으로 독성이 적으며, 50% 정도의 환자에서 유의하지 않은 혈액학적 이상과 경미하고 일시적이며 가역적인 Carbamazepine과 연관된 부작용을 경험한다. 그중 5-10%의 환자가 부작용으로 복용을 중지해야 하는데 피부 발진(exanthema)이 가장 흔히 문제가 된다. 최근 여러 항경련제와 연관된 Stevens-Johnson 증후군이나 중독성 표피 괴사용해증의 발생이 보고되고 있으나, 모든 항경련제의 복합요법에 대한 결과이며 각각의 약물에 대한 비교 발생률의 통계는 아직 보

교신저자 : 오선영

소 속 : 전북대학교 의과대학 신경과학교실

주 소 : 전북 금암동 덕진구 634-18 ☎ 561-712

전 화 : 82-63-250-1590 FAX : 82-63-251-9363 E-mail : ohsun712@lycos.co.kr

고되지 않고 있다¹⁰⁾ 저자들은 부분 간질환자에서 carbamazepine 치료도중 Stevens-Johnson 증후군과 일시적 백혈구 감소증이 발생한 환자를 경험하여, 이러한 부작용과 관련된 문헌 고찰과 함께 증례 보고한다.

증례

27세 여자 환자가 내원 7일전부터 시작된 가려움과 그 후 발생한 피부 병변을 주소로 본원 신경과 외래로 방문하였다. 환자는 15세부터 발생한 부분 간질로, 개인 정신과 의원에서 phenytoin(200-300mg/day)을 복용 하던 중 최근 한달 전부터 증가된 간질발작으로 본원 신경과에서 carbamazepine으로 약물 교체 투여 중이었다. 간질 발작 병력 외에 평소 건강히 지내왔으며, 중증 학력의 정상적인 발달상태와, 고혈압이나 당뇨병, 심장질환 등의 병력은 없었으며, 약물 복용 기왕력도 없었다. 환자의 간질 병력은 1년에 두세 번 정도의 빈도와, 주로 코주위 얼굴의 일부분이 움직이는 느낌의 전조증상을 가지고 있었다. 부분적인 사지의 움직임으로 시작하여 의식의 소실로 이어지며 대개 10분 정도의 발작과 발작 후 두통과 전신의 위약감을 호소 하였다.

Carbamazepine복용 4일부터 몸통과 안면부에서 가려움이 첫 증상으로 시작되었고, 가려움과 함께 4일 후 목의 통증이 시작되어 집 근처 약국에서 감기약을 조제해 복용하였다. 가려움이 시작되고 5일 후 몸통에서부터 시작해 얼굴을 포함한 전신에 다수의 다양한 크기의 표적상의 반점, 구진 및 수포가 산재하여 발생하였다. 피부 증상이 시작되고 2일부터 전신의 홍반과 함께 양구순과 연구개등 구강내에 궤양을 동반한 미란 및 수포가 발생하여 신경과 외래를 통해 입원하였다(Fig. 1).

내원 당시 체온, 혈압, 맥박, 호흡은 정상이었으며 이학적 검사상 피부병변 외에 이상소견은 없었다. 신경학적 검사상 의식 상태는 청명하였고 뇌신경검사, 운동과 감각신경 모두 정상 소견이었다. 내원 당시의 일반 혈액 및 화학검사에서 이상소견은 없었으며 루프



A



B

Fig. 1.(A), (B) Stevens-Johnson syndrome with skin and major mucous membrane involvement.

스등 결체 조직질환에 대한 검사와 매독반응검사도 정상이었다. 혈청 carbamazepine농도는 2ug/ml 이하의 낮은 검사 결과치를 보였으며 뇌 자기공명영상, 뇌

파 검사상 특이소견 없었다. 입원 기간중 안과와 피부과의 자문을 받았으며, 결막염이나 각막미란 등의 안점막의 침범을 보이는 소견은 없었다. 입원 후 2일째 실시한 일반 혈액검사와 말초 혈액도말 검사상 백혈구 2700ul(다형핵 백혈구 80%, 림프구 16%, 단구 4%)로 백혈구 감소증을 보였다. 연속적인 일반 혈액검사상 입원5일 백혈구 수치는 다소 낮은 정상수치로 증가하였으며 이후 혈액검사는 정상이었다.

치료는 코티코스테로이드(solumedrol 500mg)의 정맥주사와 피부병변의 습포와 연고의 도포, 구강 세척을 시행하였다. 환자는 입원 2일 피부 가려움의 소실과, 3일부터 얼굴을 포함한 전신의 홍반이 현저히 감소되었으며, 7일에는 피부염증후 색소침착이 약간 남았으나 반흔 등의 후유증 없이 피부병변은 완치되었다.

환자는 Carbamazepine으로 인한 일시적 백혈구 감소증과 Stevens-Johnson 증후군으로 진단되어 Carbamazepine사용을 중단하고 GABA 트랜스아미나제 억제제(Vigabatrin 3000 mg)로서 유지하고 퇴원하였다.

고 찰

Carbamazepine의 가장 흔한 부작용은 신경 증상으로 졸립, 어지러움, 보행실조 등이고, 용량 의존적이고 가역적인 부작용은 치료 초기에 나타난다. 심한 혈액학적 부작용도 약물과 연관되어 발생할 수 있는데 극히 드물며, 혈소판 감소증, 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 전혈구 감소증등이 보고되었으며, 백혈구 감소증도 보고되고 있다¹⁾. Carbamazepine과 관련된 백혈구 감소증에는 두 가지가 있는데 용량 의존적과 용량 비의존적(idiosyncratic)인 반응으로 용량 비의존적 백혈구 감소증은 면역학적인 매커니즘을 가지고 있다²⁾. 두 가지를 감별하는 것은 중요한데, 만약 용량 의존적인 반응이면 복용을 계속할 수 있으며 정기적인 혈청 약물 농도의 측정이 필요하지만, 만약 백혈구 감소증이 용량 비의존적인 반응이라면, 그 경과를 예측

할 수 없으며 계속적인 약물복용은 문제가 될 수 있다. 하지만 최근의 연구에 의하면 대부분의 경우에 백혈구 감소증은 일시적이며, 계속 복용을 해도 해소된다고 알려져 있다. 일부 환자에서 백혈구 감소증이 지속적이라는 보고가 있지만, 백혈구수가 정상 수치와 낮은 수치의 경계역에서 변동을 보인다면 임상적 유의성은 없다⁴⁾. 이러한 백혈구 감소증을 보인 경우 골수 검사에 대한 보고는 많지 않으나 대개 정상이며, 백혈구 감소증의 정도도 경미하며 대개 $3.0 \times 10^9/l$ 이상을 보이며 $2.0 \times 10^9/l$ 이하는 매우 드물다. Carbamazepine과 연관된 백혈구 감소증은 치료 시작 몇 주안에 사라질 수 있으며, 약물 복용 개시 몇 년 동안 지속될 수 있다³⁾.

일시적인 백혈구 감소증의 빈도는 2-60%로 광범위하지만 그 중 지속적인 감소증은 2% 정도이다²⁾. 본 환자에서도 백혈구 감소증은 Carbamazepine치료 초기에 일시적으로 발생한 경우이며 복용중단 즉시 정상으로 회복하였다. 저자들은 본 사례를 통하여 Carbamazepine치료중 아주 드물지만 위중한 혈액 이상인 재생 불량성 빈혈, 무과립구증과 전혈구 감소증 등을 감지하기 위해 혈액검사를 모니터 해야 할 필요성이 있으며, 또한 더 흔히 발생하는 백혈구 감소증을 인지하는 신중한 자세를 유지하는 것이 중요함을 강조한다.

Carbamazepine복용 환자 약 4%에서 피부발진이 발생하며, 대부분 경미한 습진 양상이거나 비특이적인 경우가 많으며 생명을 위협하는 부작용인 Stevens-Johnson 증후군이나 중독성 표피괴사 용해증을 유발하는 경우는 드물다. Stevens-Johnson 증후군은 점막과 피부에 염증성 수포가 발생하여 기침, 콧물, 인후통등 인플루엔자 비슷한 전신증상을 나타내며 다형홍반의 극대화된 형태로 여겨지는 질환이다. 이보다 심한 중독성 표피괴사 용해증(toxic epidermal necrolysis, TEN)은 응급을 요하는 드문 수포성 피부질환으로서 순수 피부질환으로 사망에 이를 수 있다는 점에서 신속하고도 세심한 치료를 요한다.

이러한 두 피부 질환간의 명확한 분류가 되어있지

Table 1. 문헌에 보고된 Carbamazepine과 관련된 STS/TEN 증례들

증례	기저질환	발병 용량/혈중농도	동반투여약물	진단기간	Steroid
1) ¹¹	저산소성 뇌손상	40일 800mg/day, 5.95ug/ml	haloperidol	STS 6일	yes
55/M 발열, 홍반성 반성구진성 발진이 몸전체와 얼굴침범(90%), 잇몸부종과 농형성					
2) ¹³	급성경막하뇌출혈	7일 400mg/day, 2.49ug/ml	risperidone, VPA	STS 8일	yes
19/M 혈소판감소증, 발열, 심한 간기능이상					
3) ¹²	뇌수술후행동장애	8일 600mg/day	risperidone	TEN 사망	yes
47/M 안면과 체간에 미만성 홍반, 구강과 입주위궤양, 결막염					
4) ⁷	양극성장애	20일 600mg/day	lithium, haoperidol	TEN 수개월	yes
22/M 고열과 인후통, 안면과 체간전체, 구내에 다수의 수포형성					
5) ¹⁴	양극성장애	4일 600mg/day	lithium, haoperidol	SJS 2주	yes
34/F 구강내 궤양과 안면부홍반성부종, 안면과체간에반점및구진(90%)					
6) ⁶	뇌종양수술후 RT	6주 400mg/day	dexamethasone	SJS 수개월	yes
32/F RTx시작 4주후 두부와 상부체간에 다수의 수포형성					
7) ⁸	간질	14일 600mg/day	VPA	TEN	yes
19/F 하지로부터 전신에 걸친 발진과 고열, 60%의 체표면적이환, 백혈구감소증					
8)*	간질	5일 40mg/day, 2ug/ml	PHT	SJS 7일	yes
27/F 안면과 상체에 다수의 표적상의반점, 구진, 수포와 구강내궤양, 백혈구감소증					

SJS : Stevens-Johnson syndrome, TEN : Toxic epidermal necrolysis, RT : radiation therapy

*: this case

않으며, 병인론적, 병리조직학적 및 면역학적인 면에서 한 질환의 연속선상에 있다는 주장도 있다⁵. 하지만 일반적으로 Stevens-Johnson 증후군의 진단은 심한 점막 병변과 특징적인 표적상 병변을 보이며 수포성 병변이 체표면적의 10% 이하에 나타난 경우 내릴 수 있으며, 중독성 표피 괴사용해증은 특징적인 표피의 괴사용해가 체표면적의 10% 이상을 침범한 경우 진단할 수 있다⁵. 두 질환 모두 병인은 아직 확실히 밝혀지지 않지만 세균, 바이러스, 진균 등에 의한 감염, 홍반성 낭창같은 교원성 질환, 그리고 각종 약물 등이 있다. 유발 약물들로는 carbamazepine과 다른 항경련제들, 비스테로이드성 항염증제들이 여기에 속한다. 이중 carbamazepine이 Stevens-Johnson 증후군과 중독성 표피괴사 용해증을 가장 빈번히 유발한다

고 알려지고 있다. 본 증례에서도 Carbamazepine 복용 첫 1주에 시작된 초기의 인후통, 근육통등의 전구기와 점차 전신성의 가려움증과 다형홍반과 구진이 관찰되었다. 본 사례에서는 두 번에 걸쳐 Carbamazepine의 혈중 농도를 측정하였는데, Stevens-Johnson 증후군이 발생하였을 때도 혈중농도는 정상 범위에 있었다. 이러한 사실은 Stevens-Johnson 증후군의 발생이 Carbamazepine의 농도와 무관하게 발생할 수 있는 암시적인 증거가 되며, 현재까지는 Carbamazepine으로 인해 Stevens-Johnson 증후군이 발생할 수 있는 위험요소로는 Khe⁶ 등이 뇌종양으로 인해 두부에 방사선 치료를 받은 환자에서 Carbamazepine 투여시에 발생한 Stevens-Johnson 증후군을 보고하면서 Carbamazepine을 포함한 항경련제

를 방사선 치료를 받는 환자에서 사용하는 것이 Stevens-Johnson 증후군의 위험성을 높인다고 하였다. 한편 Fawcett⁷⁾는 리튬치료를 저항성을 보인 양극성 장애 환자에서 haloperidol과 함께 Carbamazepine을 투여하여 치료하던중 Stevens-Johnson증후군의 발생을 보고하였는데 항정신병 약물과 Carbamazepine의 병합투여는 Stevens-Johnson 증후군의 위험성을 높이는 또 하나의 위험요소로 생각되고 있다. 현재까지 문헌에 보고된 Carbamazepine과 Stevens-Johnson 증후군의 관련 증례들을 정리해보면 Table 1과 같다.

Carbamazepine에 의한 Stevens-Johnson 증후군의 발생기전은 아직 잘 모르고 있으나, Friedmann⁸⁾ 등은 Carbamazepine에 의한 다형홍반이나 독성 표피괴사 용해증의 염증반응에 있어 CD8+ T cell이 많이 발견된다는 것을 통해 이를 immune cytotoxic reaction으로 추정하였다.

환자들에 있어서 Carbamazepine-epoxide을 비독성화 시키는 능력이 감소되어 있으며 이들 독성 대사물이 hapten 또는 항원으로 작용하여 major histocompatibility complex class 1 molecules을 포함한 표피의 세포 표면의 단백질을 변화시켜 이것들이 cytotoxic CD8+ T cell을 생성시키며, 일종의 graft vs host 반응으로서 이들이 표피로 들어가서 표피세포에 손상을 준다고 하였다. 그러나 아직 병리기전은 밝혀진 것이 아니며 앞으로도 더욱 진행된 연구가 있어야 할것이다.

Stevens-Johnson 증후군의 치료는 수액 및 전해질의 균형을 유지하고 구강병변 세척, 습포 및 연고 도포등 국소치료, 눈의 병변에 대한 안과 치료가 필요하다. 일반적으로 스테로이드 전신투여가 중요하다고 믿고 있으며, 이차 세균감염을 예방하기 위한 항생제 투여가 필요한 경우가 많다. Stevens-Johnson 증후군에서의 사망률은 5-25%에 이른다. 높은 사망률로 인하여 Carbamazepine을 사용하는 환자의 10-15%에서 경미한 발진이 나타남에도 불구하고, 대부분의 연구자들은 이러한 발진이 생길 경우 약을 끊을 것

을 권고한다. 발진이 있었던 환자가 다시 약을 투약하였을 경우 다시 출현하지 않는 경우도 있지만 대부분의 예에서 발진은 다시 나타나며 보통 더 빨리 시작된다고 알려져 있다⁹⁾.

Carbamazepine은 가장 안전한 항경련제 중의 하나로 광범위하게 사용되고 있는 약물이지만, 한편으로는 치명적인 부작용을 갖고 있으며, 특히 혈액학적 이상이나 Stevens-Johnson 증후군과 같은 부작용에 대한 조기 예방, 적절한 치료가 필요하다. 따라서 본 약제를 투여하는 경우 치료자는 반드시 이런 사실을 숙지하여 환자에서 생기는 어떠한 혈액검사의 이상이나 피부발진의 경우에 신속한 처치와 예방을 하는 것이 중요하다.

참 고 문 헌

1. gerber JG, Stiles G, Nies AS. *Severe leukopenia secondary to carbamazepine administration. South Med J* 1979 Jan;72(1):81-3
2. Jennifer A, Rush, Roy G, Beran. *Leucopenia as an adverse reaction to carbamazepine therapy. Medical J Australia* 1984;Mar 31:426-428
3. Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. *A Review of carbamazepines hematologic reactions and monitoring recommendations. DICP* 1990 Dec;24(12):1214-9
4. Chrolyn R, Paul L., Schraeder, Alan H., Kurland, William H. *Evaluation of the Mechanisms of Antiepileptic Drug-Related Chronic Leucopenia, Epilepsia* 1994;35(1):149-154
5. Kim YG, Cho KH, Chung JH. *A Comparative Clinical Study of Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. Korean J Dermatology*;1991;29(5):602-609
6. Khe HX, Delattre JY, Poisson M. *Stevens-Johnson syndrome in a patient receiving cranial irradi-*

- ation and carbamazepine. *Neurol* 1990;40(7): 1144-1145
7. Robert G, Fawcett. *Erythema Multiforme Major in a Patient Treated With Carbamazepine. J Clin Psychiatry* 1987;48:416-417
 8. Friedmann PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. *Arch Dermatol*;1994;130:598-604
 9. Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI 6th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, pp1964-1972*
 10. Berthold Rzany, Osvaldo Correia, Judith P Kelly, Luigi Naldi, Ariane Auquier, Robert Stern. *Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepi-leptic therapy. The Lancet* 1999;353, June 26, 2190-2194
 11. Kim YK, Lee HJ, Han CS, Lee MS, Kwak DI. *A case of Stevens-Johnson syndrome in a hypoxic brain injury patient treated with carbamazepine. J Korea Neuropsychiatr Assoc* 1997;36;4:770-773
 12. Park KS, Kim CK, Ki SO, Bae JH. *A case of Carbamazepine induced toxic epidermal necrolysis. J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1997;36(6):948-950
 13. Kim HC, Jung SW, Park YN, Jung CH, Kin JB. *A case of Carbamazepine-induced erythema multiforme, toxic hepatitis, leucopenia, and thrombocytopenia. J Korean Society of biological therapies in psychiatry.* 1999;5(1):78-82
 14. Han MI, Chung SK. *A case of Stevens-Johnson syndrome in a bipolar disorder patient treated with carbamazepine. Korean J psychopharmacol.* 1996;7(2):183-186