결핵약제에 의해 발생한 DRESS syndrome과 그 이후에 발생한 multiple drug hypersensitivity

유소연, 이재천, 이종후, 김미옥

제주대학교병원 내과

(Received October 14, 2014; Revised October 21, 2014; Accepted October 28, 2014)

Abstract

DRESS syndrome due to Anti-Tuberculous Drug

So Yeon Yoo, Jaechun Lee, Jong Hoo Lee, Mi Ok Kim

Department of Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a potentially life threatening syndrome caused by exposure to certain medications. That may cause skin rash, fever, inflammation of internal organs, lymphadenopathy, and characteristic hematologic abdnormalities such ad eosinophilia, thrombocytopenia, and typical atypical lymphocytosis. The interval between the starting of drug therapy and the onset of cutaneous reactions may be at least one month. Aromatic anticonvulsants

(phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) and sulfonamides are the most common causes of DRESS. There has been only a few case reports of DRESS syndrome induced by anti-tuberculous medication, Ethambutol, Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide. We report a case of Ethambutol induced DRESS syndrome and multiple drug hypersensitivity to other antituberculosis drugs that were used at after DRESS syndrome developed. **(J Med Life Sci 2014;11(2):117-120)**

Key Words : Drug Hypersenitivity Syndrome, ethambutol

서 론

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) 증후군은 약물로 인하여 발생하는 과민성 증후군으로 약물 투여후 대개 2~6주 후 시작되는 발진, 고열, 림프절 비대와 내부장기 침범 그리고 호산구 증다증을 특징으로 하는 심한 전신 약물 이상반응이다. 방향성 항전간제와 sulfonamide가 주요 원인약제로 알려져 있다[1]. 항결핵약제에 의하여는 흔히 발생하지 않으나 Ethambutol, Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide에 의한 DRESS 증후군의 보고가 있다[2-4]. 본 증례에서는 폐 결핵환자에서 1차 결핵약제를 사용한지 50일만에 DRESS 증후군이 발생하였고 약제를 중단하고 스테로이드를 사용한뒤 증상 호전되었으나 이후 ethambutol을 다시 사용하였을 때 증상이 재발하였고 또한 다른 종류의 항결핵약제를 재 투약할때마다 약물 과민반응을 보였던 환자를 경험하여 보고하는 바 이다.

Correspondence to : Mi-ok Kim
Department of Medicine, Jeju National University School of Medicine, Aran 13gil 15, Jeju-si, Jeju Special Self-governing Province, Republic of Korea, 690-767
E-mail : miohkim@cheju.ac.kr

증 례

16세 여자가 학교 건진 상 발견된 도말 음성 배양음성 폐결핵(figure1-A)으로 4제 요법(Isoniazid, Rifampin, Ethambutol, Pyrazinamide) 시행 중 50일째 시작된 발진과 발열을 주소로 내원하였다. 신체검진상 얼굴과 전신의 발진, 출혈성 발진 (fig. 1-B,C,D) 이 있었고 체온은 38.4˚C 였으며 구토, 복통을 호소하였다. 혈액검사상 WBC 11700/㎕, eosinophil count 1287/㎕, AST/ALT 722/961 IU/L, r-GTP 152 U/L, Total protein /albumin 3.7/2.3 g/dL, PT INR 2.15 로 급성간염소견 보였으며 복부 전산화 단층촬영에서는 림프절비대, 양측 흉수, 복수가 발견되었다. (fig. 2) 결핵약제에 의해 발생한 DRESS syndrome 진단하에 결핵약제(Isoniazid, Rifampin, Ethambutol, Pyrazinamide)를 중단하고 스테로이드 (1mg/kg/d) 투여한 뒤 증상은 호전되었다.

이후 Ethambutol을 포함한 2차 결핵약제(Cycolcerin, Moxifloxacine)를 투약하였으나 전신발진, 부종, 복통이 다시 발생하여 약제를 중단하였고 증상은 곧 호전되었다. 이에 Ethambutol에 의한 DRESS syndrome 의심하에 Ethambutol을 제외한 2차 결핵약제(Cycolcerin, Moxifloxacine, Kanamycin)을 투약하였으나 다시 발열, 발진이 발생하였다.

This research was supported by the 2014 scientific promotion program funded by Jeju National University.

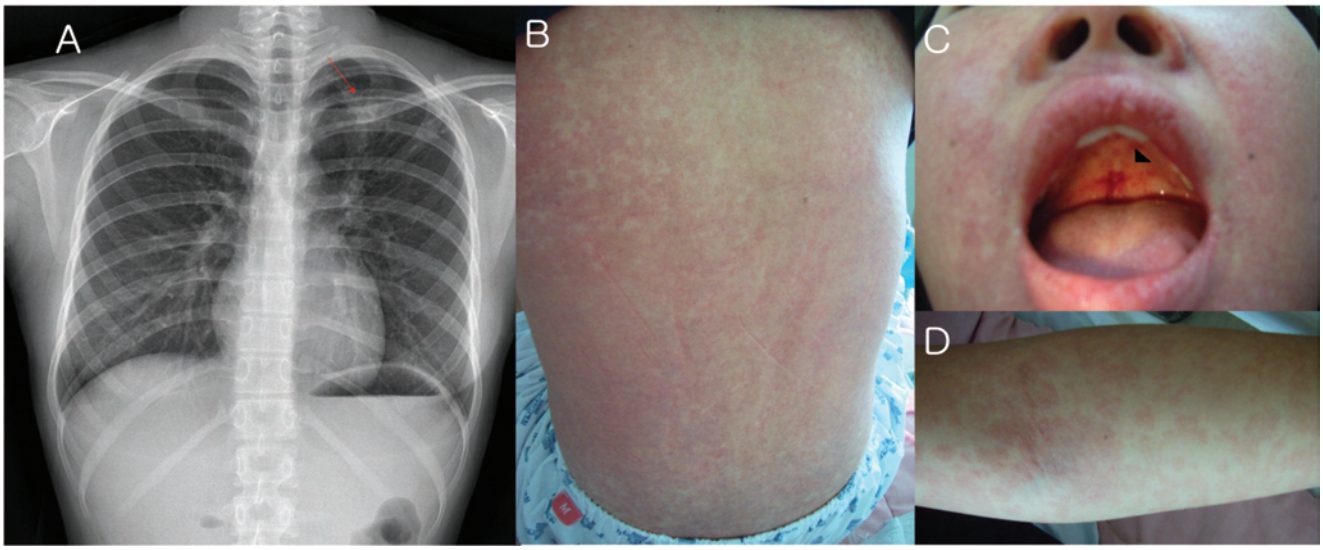

Figure 1. A.Chest radiograph that indicates presence of active TB on left upper lung (red arrow). Diffuse maculopapular rash on the patient' s back (B), arm (D) and petechial hemorrhage on palatine (C, black arrow head)

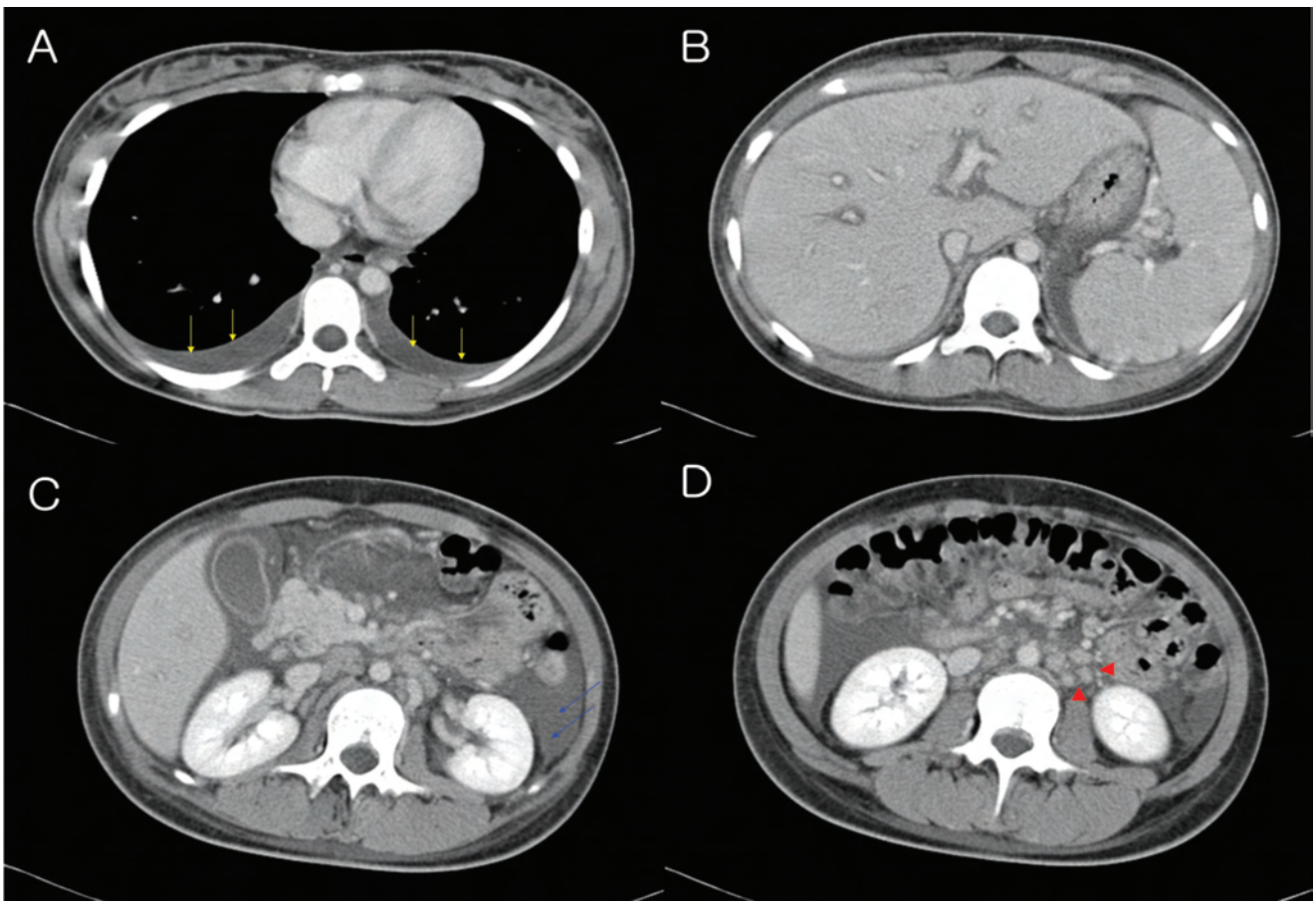

Figure 2. CT scans show bilateral pleural effusion (A) and Periportal hypoattenuating halo in liver and splenomegaly (B). There are ascitic fluid collection in abdominal cavity (C) and lymph node enlargement on Lt. paraaortic regions (D)

한달 뒤 모든 증상 호전되고 혈액 검사결과 정상화된 뒤 Moxifloxacine, Kanamycin, Prothionamide 투여하고 특이 소견 없어 일주일 뒤 Ethambutol 을 추가하였으나 피부발진, 전신부종, 오심, 구토 발생하여 중단하였다. 이후에도 다른 2차 약제 (Cyclocerin, Streptomycin, Doxycyclin, Rifabutin) 들을 수차례 시도하였으나 발진,얼굴부종등 과민반응 발생하여 중단하였다. 이후 단순 흉부 방사선 사진상 병변 크기 증가 소견 관찰되어 타원으로 전원 하였다.

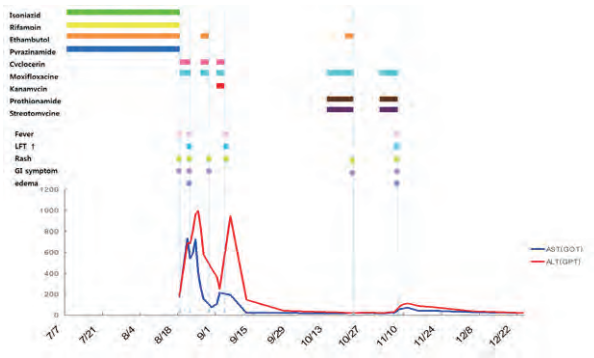

Figure 3. The colored bar means period of taking drug and long light blue arrow means the time that hypersensitivity symptoms developed at. The colored dots shows hypersensitivity symptoms and the lowest graph shows AST/ALT changes.

고 찰

본 환자는 결핵약제를 복용한지 50일만에 발열, 피부반점, 호산구 증가, 림프절염, 간염, 비장종대가 발생하여 DRESS syndrome으로 진단되었다. 원인약제를 중단하였으나 증상호전 없었고 스테로이드를 사용하자 증상 호전되었다.

DRESS syndrome은 주로 항경련제, sulfonamide, Allopurinol 등에서 발생하는 것으로 알려져 있으며 결핵약제에 대하여는 보고된 예가 적다[1,5]. 결핵약제에 의하여 DRESS syndrome이 발생한 11예에 대한 연구에 따르면 가장 흔한 원인 약제는 rifampicin 이었으며 우려와 다르게 스테로이드 사용에도 폐결핵이 진행하지는 않았다고 보고했다[6].

본 증례에서는 1차 결핵약제를 사용한지 50일만에 DRESS 증후군이 발생하였고 isoniazid, rifampin을 원인약제로 의심하여 이를 제외하고 Ethambutol을 포함한 2차 결핵약제를 투약했지만 투약 직후 다시 발진, 부종이 발생하였다. Ethambutol에 의한 약물 과민반응은 흔하지 않으나 최근 이로 인한 DRESS 증후군 2건의 보고가 있었다[2,7]. 본 환자에서는 Ethambutol을 투약 할 때마다 증상이 발생하여 DRESS 증후군의 원인약제로 의심 할 수 있었다. 하지만 Ethambutol을 포함하지 않은 2차 결핵약제를 투약 할 때에도 매번 발열, 발진 등의 약물 과민반응이 발생하였고 이는 약물사용 후 2~6주 뒤에 발생하는 DRESS 증후군과는 맞지 않는 소견이었다. 이와 유사하게 결핵약을 복용하던 2명의 환자가 salazosulfapyridiner과 allopurinol을 복용한 뒤 DRESS 증후군이 발생하였고 이후 결핵약제에 대하여 다발성 약물 과민반응(multiple drug hypersensitivity)을 보였다는 보고가 있었다[8]. 다발성 약물 과민반응은 2가지 이상의 화학적으로 다른 약제에 대하여 과민반응을 보이는 경우로 최근 이의 기전으로 "flare up reaction" 이 제안된바 있다[9]. 이는 약물 과민반응에 의하여 면역계가 활성화되면 T-림프구의 약물에 대한 반응성이 높아져 두 번째로 사용되는 약물에 대하여 빠르게 과민반응이 발생 한다는 가설로 본 증례에서 2차 결핵약제를 쓸 때마다 사용 직후 과민반응이 발생한 것을 설명할 수 있다.

결핵은 여러가지 약제를 사용하여 장기간 치료가 필요한 질환으로 DRESS 증후군이 발생할 경우 효과가 떨어지는 약제로 변경하여 더 장기간 치료를 해야 하며 면역억제제인 스테로이드를 사용해야 한다. 이때 본 증례에서와 같이 다발성 약제 과민반응이 발생하는 경우에는 치료를 지속하지 못해 치료에 실패 할 수 있어 더욱 주의가 필요하겠다.

저자들은 Ethambutol에 의하여 DRESS 증후군이 발생하였고 이후 다른 2차 결핵약을 사용할때마다 약물 과민반응을 보여 결핵 치료에 실패한 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). 1996;15:250-7.
2) Eul Sik Jung, Byoungho Choi, Hyun Seok Choi, Byung Hoon Kim, Minsu Ha1 Dongsu Shin, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Induced by Ethambutol and Rifampin. Infection & Chemotherapy 2012;44:197-200.
3) Ditto A, Story R. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) secondary to anti-tuberculosis therapy with features of isoniazid toxicity. J Allergy Clin Immunol 2004;113:S309.
4) Naziha[1] K, Maha BS, Dorsaf[1] M, Mohsen[1] H. DRESS syndrome caused by Pyrazinamide. Egyptian Dermatology Online Journal 2010;6:9.
5) Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994;331:1272-85.
6) Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, Montaner PG, de Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. Int J Tuberc Lung Dis 2013;17(1):76-8.
7) Lee JH(1), Park HK, Heo J, Kim TO, Kim GH, Kang DH, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and

anti-tuberculosis drugs. J Korean Med Sci 2008; 23:521-5.
8) Sekine A(1), Saito T, Ito S, Tsunoda Y, Sumazaki Y, Tanaka T, et al. Two cases of tuberculosis with multiple drug hypersensitivity after drug-induced hypersensitivity syndrome. Respiratory Investigation 2012;50:70-5.
9) PICHLER WJ, DAUBNER B, KAWABATA T. Drug hypersensitivity: Flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. J Dermatol 2011;38:216-21.