

Lamotrigine 유발성 Stevens-Johnson 증후군

김 재 왕

제주대학교 의학전문대학원 피부과학교실

Abstract

Lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome

Jae-Wang Kim

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

Lamotrigine is a new antiepileptic drug which is effective for partial or generalized seizure. However, administration of lamotrigine alone or in combination with valproic acid may lead to fatal Stevens-Johnson Syndrome(SJS) or toxic epidermal necrolysis(TEN). Although there are many published case reports of lamotrigine-induced SJS or TEN in Western countries, there have been few cases in the Korean literature until now. Herein, we present a case of SJS associated with LTG. (J Med Life Sci 2010;7:157-160)

Key Words : Stevens-Johnson syndrome, Lamotrigine

서 론

Stevens-Johnson 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS)과 중독성표피괴사용해증(toxic epidermal necrolysis, TEN)은 각각 5-15%, 45-65%의 사망률을 보이는 치명적인 급성 약물과민반응으로서 항경련제 중 carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, zonisamide 등 전통적 방향성(aromatic) 항경련제와의 연관성이 잘 알려져 있다¹⁻⁴⁾. Lamotrigine은 비교적 최근에 개발된 방향성 항경련제로 3-10%에서 투여 후 2주 내에 발생하는 일과성 반구진성 약진을 제외하고는 기존의 방향성 항경련제에 비해 중대한 전신적 부작용이 적어 신경과, 신경외과, 소아과, 정신과 등에서 최근에 흔히 사용되고 있다⁵⁻⁷⁾. 그러나 lamotrigine은 약물 특성상 간 대사에 전적으로 의존하므로 간 대사 활성도가 미성숙한 소아에서는 2%로 SJS의 발병률이 비교적 높게 보고되었으며, 성인에서도 lamotrigine과 valproic acid를 병용하는 중에 lamotrigine을 급속히 증량하거나 드물게는 lamotrigine 단독 투여만으로도 SJS이나 TEN이 속발할 수 있다⁸⁻¹¹⁾. 이미 국내에서도 lamotrigine과 valproic acid의 병용으로 발생한 SJS 및 TEN 증례들이 적지 않을 것으로 추정되나 이에 대한 광범위한 역학적 조사 결과는 발표된 바 없으며, lamotrigine 단독 투여에 의해 발생한 사례는 더더욱 희소한 편이다. 이에 저자는 lamotrigine

과 valproic acid를 병용하지 않고 lamotrigine 단독 투여에 의해 유발된 것으로 판단되는 SJS 병례를 보고하는 바이다.

증 례

45세 여자가 발열을 동반한 전신성 피부 발진을 주소로 내원하였다. 환자는 5년 전 뇌출혈로 타 병원에서 수술을 시행 받은 이후 경구 phenytoin, valproic acid, carbamazepine, clonazepam 등을 지속적으로 복용해오다 치은 비후 및 간기능 악화로 내원 3주 전부터는 기존의 항경련제 대신 lamotrigine (300mg/day)을 새로이 투약받았다. 내원 1주 전부터 얼굴에서 시작하여 몸통, 팔, 다리 등 전신으로 확산되는 홍반성 반구진과 잔물집으로 개인 의원에서 치료받았으며, 2일 전부터는 구강 점막 및 안구 점막의 통증과 삼출물이 증가하면서 발열 및 인후통이 동반되어 본원 응급실로 내원하였다. 과거력 및 가족력상 특기 사항은 없었다. 신체검사 소견상 38.5℃의 발열과 함께 양안의 각결막염 및 경계부 안검염 소견이 관찰되었다. 얼굴 전반에는 자반성 반점, 다발성 짓무름, 이완성 물집, 융합된 출혈성 딱지들이 불규칙적으로 산재하였다(Fig. 1). 구강 협부 점막, 입술, 성기 및 회음부에는 삼출성 짓무름과 궤양이 무수히 관찰되었다. 목, 가슴, 배, 등, 팔, 다리, 손, 발 등에는 편평한 비전형 표적양 병변들과 융합된 자반성 반점들이 분포하였다(Fig. 2). 등의 물집 부위에는 Nikolsky 징후와 Asboe-Hansen 징후가 양성을 나타냈다. 내원시 시행한 혈액 검사상 백혈구 2,700/mm³, 호중구 35%(정상범위: 50-70%), 림프구 10%(정상범위: 20-40%), 호산구 17%(정상범위: <5%), 호염구 12%(정상범위: <1%), CRP 8.5 mg/dL(정상범위: <0.3 mg/dL), ESR 90 mm/hr(정상범

Address for correspondence : Jae-Wang Kim
Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : rulid@jejunu.ac.kr

위: <10 mm/hr)였으며, 총 단백질 4.7 gm/dL(정상범위: 6.7-8.3 gm/dL), 알부민 2.5 gm/dL(정상범위: 3.8-5.5 gm/dL), 총 칼슘

Figure 1. Scattered purpuric macules, multifocal erosions, flaccid bulla and confluent hemorrhagic crusts on the face



Figure 2. A myriad of atypical flattened erythematous targets and confluent purpuric macules on her torso.



7.2 mg/dL(정상범위: 8.4-10.2 mg/dL)였다. 간기능 검사, BUN/Cr, 요검사, 흉부 X-선 검사 등은 정상이었다. 다리의 물집 병변에서 조직생검을 시행한 결과, 표피의 부분 괴사, 진피-표피 간 균열 및 물집 형성, 상부 진피의 염증성 침윤 등이 관찰되었다(Fig. 3). 이상의 소견으로 SJS로 진단하고 lamotrigine의 복용을 중단시키고 경정맥 methylprednisolone sodium succinate 60mg/day(prednisolone 75mg/day 상응량)를 7일간 투여하여 병변의 진행은 중단되었다. 이후 경구 prednisolone으로 전환하고 60mg/day로 시작하여 주당 5-10mg씩 감량 투여하였다. 치료를 시작한지 10일 후부터 피부, 구강 및 안구 점막의 병변은 점차 호전되었으며, 9주가 경과한 후 prednisolone을 중단하였다. 10개월이 경과한 현재 환자의 건강 상태는 비교적 양호한 편이나 양안의 이물감이 잔존하여 안구 병변에 대해 안과에서 정기적 검진을 받고 있다.

고 찰

항경련제 중 SJS 및 TEN의 발병과 직접적 연관성이 규명된 약제로는 carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, zonisamide, lamotrigine, valproic acid 등이 있다^{3, 4)}. Carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital 등 기존의 방향성 항경련제 중 한 가지 약제에 SJS 등의 심각한 약물과민반응이 발생한 경우 나머지 다른 방향성 항경련제에 대해서도 교차반응이 75%에서 발생하므로 gabapentine, pregabalin, topiramate, tigabine, levetiracetam,

Figure 3. Histopathologic findings of the specimens representing epidermal necrosis of partial thickness, subepidermal blistering and perivascular inflammatory infiltrates in the upper dermis (H&E, ×200).



valproic acid 등의 화학적 연관성이 없는 이중 성분의 항경련제로 대체해야 한다¹²⁾. Rzany 등⁴⁾은 항경련제의 SJS 및 TEN 유발 위험성에 대해 시행한 광범위한 후향적 대조 연구를 통해 약제별 다변량비교위험도를 산출한 결과, 8주 이내의 기간 동안 투여했을 때 항경련제가 아닌 다른 약물에 비해 carbamazepine은 120배, phenytoin은 91배, phenobarbital은 59배, lamotrigine은 25배나 더 SJS 및 TEN을 유발할 위험성이 있다고 보고하였다. 반면 8주 이상에 걸쳐 장기간 동안 투여한 항경련제 중 SJS 및 TEN의 유발 위험성이 유의하게 높은 약제는 없었다고 보고하였다. 즉 8주 이내에 투여된 항경련제가 SJS과의 연관성이 농후하지만 8주 이상에 걸쳐 투여된 항경련제 중에서는 SJS을 유발할 원인 약제가 존재할 가능성이 희박하다. 본 증례는 lamotrigine 투여 후 2주째에 SJS이 발생하였으므로 전술한 비교 위험도와 시간적 상관성을 고려할 때 8주 이내에 새롭게 투약된 lamotrigine이 원인 약제일 것으로 추정된다.

Lamotrigine은 약물 분류상 방향성 항경련제에 포함되지만 $N_3-NH_2-H_2N-Cl_2$ 구조식을 갖는 phenyltriazine계 약물로 삼환향우울제와 동일한 화학구조를 가진 carbamazepine 등의 iminostilbene계 방향성 항경련제와는 구조상 차이점이 있다⁵⁾. 평균혈청반감기는 25시간이며, 경구 흡수 후 55%는 단백질에 결합하며, 간에서 glucuronic acid conjugation 과정을 거쳐 10%만 2-N-glucuronide나 5-N-glucuronide의 형태로 소변으로 배설된다⁷⁾. Lamotrigine의 경우 타 경련제처럼 교차반응은 많지 않지만 valproic acid를 병용할 경우 약물 반감기의 변동으로 lamotrigine에 의한 전신적 부작용의 발생률이 8배 이상 급증하는 것으로 보고되었다⁹⁾. 즉 valproic acid를 증량 혹은 감량하는 과정에서 lamotrigine을 병용하거나 역으로 lamotrigine 사용 중에 valproic acid를 추가할 경우, glucuronidase 억제제인 valproic acid에 의해 간에서 lamotrigine-glucuronide로의 glucuronidation 과정이 저해되고 lamotrigine의 혈중 반감기가 2배 이상 증가함으로써 혈청 약물 농도가 급증하고 arene oxide 등의 반응성 대사산물이 증가하여 SJS의 발생률이 높아진다^{6, 9, 13)}. 실제로 기존에 보고된 lamotrigine 유발성 SJS 및 TEN 사례들의 70%는 valproic acid를 병용한 경우였으며, 나머지는 lamotrigine 단독 투여에 의해 발병한 경우였다^{11, 14)}. Lamotrigine 단독 투여에 의한 SJS의 발생률은 성인에서 0.1% 미만이지만 투여 용량에 비례하여 발생률은 증가하기 때문에 SJS의 발생을 최소화하려면 200mg/day 용량까지는 6-8주 이상의 점진적 증량 과정을 거치는 것이 필수적이다^{5, 9)}.

본 증례는 valproic acid를 병용하지 않은 상태에서 lamotrigine 단독 투여만으로 SJS이 발생한 경우였는데 간에서의 glucuronidation과 연관된 환자의 유전적 소인을 차치하고서라도 lamotrigine을 투여함에 있어서 점진적 증량 과정을 거치지 않고 투약 초기부터 300mg/day의 고용량을 투여한 것이 주된 발병의 원인일 것으로 판단한다. 따라서 lamotrigine은 기존의 방향성 항경련제와 마찬가지로 SJS의 위험약물로 간주하고 valproic acid를 병용할 경우 뿐 아니라 단독 투여시에도 SJS 등의 발생 가능성을 반드시 염두에 두고 용량 조절에 보다 신중을

기해야 하며, 발열, 인후통, 국소적 홍반 등 SJS의 전구 증상이 발현될 경우 즉시 lamotrigine을 중단하는 조치가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Hashim N, Bandara D, Tan E, Ilchysyn A. Early cyclosporine treatment of incipient toxic epidermal necrolysis induced by concomitant use of lamotrigine and sodium valproate. *Acta Derm Venereol* 2004;84:90-1.
- 2) Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins. *Arch Dermatol* 2003;139:26-32.
- 3) Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Eng J Med* 1995;333:1600-8.
- 4) Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. *Lancet* 1999;353:2190-4.
- 5) Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003;63:2029-50.
- 6) Yalcin B, Karaduman A. Stevens-Johnson syndrome associated with concomitant use of lamotrigine and valproic acid. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:898-9.
- 7) Hahn CG, Gyulai L, Baldassano CF, Lenox RH. The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer. *J Clin Psychiatry* 2004;65:791-804.
- 8) Feliciani C, Verrotti A, Coscione G, Toto P, Morelli F, Di benedetto A, et al. Skin reaction due to anti-epileptic drugs: several case-reports with long-term follow-up. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16:89-93.
- 9) Page RL, O'Neil MG, Yarbrough DR, Conradi S. Fatal toxic epidermal necrolysis related to lamotrigine administration. *Pharmacotherapy* 1998;18:392-8.
- 10) Bocquet H, Farmer M, Bressieux JM, Barzegar C, Jullien M, Soto B, et al. Lyell syndrome and Stevens-Johnson syndrome caused by lamotrigine. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:46-8.
- 11) Chaffin JJ, Davis SM. Suspected lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother* 1997;31:720-3.
- 12) Gomez-Criado MS, Ayani I, Leon-Colombo T, Ramos ML, Reneses MJ. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and phenytoin. Factors linked to a higher risk. *Rev Neurol* 2004;38:1056-60.

- 13) Sachs B, Ronnau AC, von-Schmiedeberg S, Ruzicka T, Gleichmann E, Schuppe HC. Lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome: demonstration of specific lymphocyte reactivity in vitro. *Dermatology* 1997;195:60-4.
- 14) Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998;39(supple 7):22-6.
- 15) Dooley J, Camfield P, Gordon K, Camfield C, Wirrell Z, Smith E. Lamotrigine-induced rash in children. *Neurology* 1996;46:240-2.