약물 유도성 낙엽상 천포창 2예

김진복·이창우

= Abstract =

Two Cases of Drug-Induced Pemphigus Foliaceus

Jin Bok Kim, Chang Woo Lee

Department of Dermatology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Drug-induced pemphigus has been well recognized in recent years. It has been generally believed to be a benign disease responding to withdrawal of the drug or to treatment with a short course of oral corticosteroids.

We report herein two cases of drug-induced pemphigus foliaceus. The patients had erosive and eczematoid patches chiefly on anterior chest, abdomen, flank and back. The diagnosis of the two patients were confirmed by immunofluorescence studies. In these two patients, one was recognized as a penicillamine-induced pemphigus foliaceus, and the other was recognized as a rifampicin-induced pemphigus foliaceus.

KEY WORDS : Penicillamine · Rifampicin · Pemphigus foliaceus.

서론

천포창(pemphigus)은 각질형성 세포표면의 세포간 결합물질(교소체)에 대한 자가항체에 의해 유발되는 자가면역 수포성 피부질환이다¹⁾.

드물게는 약물에 의해서도 천포창이 유발되는 경우가 있는데 D-penicillamine과 captopril이 가장 흔한 원인이 되는 약물로 알려지고 있으며²⁻⁸⁾ 그외 gold sodium thiomalate⁹⁾, pyritinol⁵⁾, rifampicin^{10, 11)}, penicillin¹²⁾ 등에 의한 경우도 보고 되었다. 일부의 보고에 따르면 penicillamine을 장기적으로 사용한 류마티오이드 관절염 환자의 약 7%에서 약물유발성 천포창(Drug-induced pemphigus)이 발생하였다고 하며²⁾ 이중 임상소견으로 보아 낙엽상 천포창(pemphigus foliaceus) 병형이 가장 많았다^{3,4, 5)}.

한양대학교 의과대학 피부과학교실
교신저자 : 이창우

저자들은 임상소견, 병리조직학적 검사 및 면역형광검사 소견상 약물유도성 낙엽상 천포창으로 진단된 2예를 경험하고, 이들을 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례

두 증례에 대한 임상소견, 병리조직학적 소견, 면역형광검사 및 치료 등을 종합하여 Table 1에 요약하였다.

증례 1 :

약 18개월간 류마티오이드 관절염 진단하에 D-penicillamine(500mg/day)으로 치료하고 있던 중 내원 약 3주전부터 미란성 병변 및 습진성 반이 전흉부, 체간 및 등에 발생하였다(Fig. 1). 내원시 minimal arthropathy가 있었고 rheumatoid factor 양성과 항핵항체가 약한 양성의 소견인 것 이외에는 이학적

Table 1. Summary of two cases of drug-induced pemphigus foliaceus

	Case 1	Case 2
Sex/Age	F / 50	M / 49
Lesion & site	Erosive, eczematoid patches on the anterior chest, flank & back	Scattered eczematoid & erosive patches on the trunk
Duration(weeks)	3	2
Positive serologic data	Rheumatoid factor(+)	
Biopsy findings	Superficial epidermal blister in both cases	
Direct immunofluorescent study	Epidermal intercellular deposits of IgG in both cases	
Associated Disease	Rheumatoid arthritis	Pulmonary tuberculosis
Treatment	Prednisolone	Topical corticosteroids
Inducing drug	Possibly D-penicillamine	Possibly rifampicin

Fig. 1. Erosive, eczematoid patches on the anterior chest.

검사 및 일반 검사상 특이소견을 발견치 못하였다. 본 환자는 penicillamine에 의하여 발생한 피부병변으로 의심되어 penicillamine 중단하고 prednisolone(30mg/day)으로 치료를 시작하여 병변이 소실됨에 따라 2개월후에는 10mg/day으로 감량한 후 투여중단하였다. 4개월후 추적 관찰시 새로운 병변이나 재발의 소견이 없었다.

증 례 2 :

폐결핵 진단하에 10개월간 항결핵제(rifampicin, isoniazid, pyridoxine)로 치료하고 있던 중 산발적인 습진성 및 미란성 병변이 복부 및 전흉부에 발생하였다(Fig. 2). 내원시 흉부 X-선 검사상 폐 우상엽에 폐결핵을 의심케하는 석회질 침윤이 관찰된 것 외에는 이학적 검사상 특이소견을 발견하지 못하였다. 항결핵제 rifampicin에 의하여 발생한

Fig. 2. Scattered eczematoid & erosive patches on the abdomen.

피부병변으로 의심되어 rifampicin중단과 국소스테로이드제를 사용하여 3주후에 모든 병변이 소실되었고 3개월후에는 새로운 병변없이 치유된 상태였다.

고 찰

약물유도성 천포창으로서는 1969년 Degos등¹³⁾이 D-penicillamine에 의하여 유발된 1예를 처음으로 보고하였다. 대부분의 약진과는 달리 약물에 의하여 야기되는 천포창은 약물을 투여한지 최소한 수개월후에 발생하는 것이 보통이며¹⁴⁾¹⁵⁾ 국내에서도 captopril을 7개월간 복용한후 발생한 낙엽상 천포창의 증례보고가 있다¹⁶⁾. 특발성의 자가면역 기전에 의한 천포창(심상성, 증식성, 낙엽상, 홍반성 등의 모든 변형포함)과는 달리 약물에 의한 천포

창의 임상 및 조직학적 소견은 보고된 증례들에서 볼때 낙엽상 천포창의 형태로 나타나는 경우가 가장 많았다^{3,4,5}.

1991년 Ruocco와 Sacerdoti¹⁷⁾는 약물에 의하여 발생되었다고 사료되는 총 154예의 천포창 중에 96예가 penicillamine에 의하였다고 하였다. Penicillamine은 1976년 Marsden등²⁾이 류마티드 관절염 환자를 penicillamine으로 치료하던 중 발생한 낙엽상 천포창 7예를 보고한 이래 다수 보고되어 있다^{18,19}. Penicillamine 이외에 천포창을 유발시킨다고 사료되는 약물로는 rifampicin, pyritinol, penicillin, pyrazolon derivative 등이 있으며²⁰⁾ 이 중 rifampicin에 의한 경우는 1976년 Gange등¹⁰⁾이 신결핵 환자를 rifampicin으로 치료하던 중 발생한 천포창 등의 예가 있다.

약물유도성 천포창의 병리조직학적 소견으로는 표피의 극세포해리와 표재성 표피내 수포 등으로 낙엽상 천포창의 소견을 보이는 경우가 가장 많고, 직접 면역형광 검사 소견으로는 대부분의 경우 표피세포간질에서 IgG가 침착되어 천포창으로 진단될 수 있는 경우들이다. 이러한 환자들에서 조직항원에 대한 혈청 자가항체는 대개 그 역가가 낮거나 음성의 소견을 보인다^{2,4,5,21}. 본 증례들은 모두 병리조직 검사상 표피 상층의 수포를 관찰할 수 있었고 직접 면역형광 검사상 표피 세포간질에서 IgG의 침착이 관찰되었다(Fig. 3). 이러한 조직 및 면역형광 검사 소견들은 특발성 천포창의 경우와 구별되지 않는다. 혈청자가항체 IgG 역가는 증례 1에서 1:20으로 낮은 역가를 보였고 증례 2에서는 음성의 소견이 관찰되었다. 이들에서 의심되는 약제의 복용 중지 후에 환자의 약 2/3에서는 수개월 이내에 피부 병변이 소실되나, 소수에서는 증상이 지속적이고 심하여 어느 정도 용량의 부신피질 호르몬제를 전신적으로 투여해야 하는 경우도 있다^{2,14}. 소수의 국소적인 병변만 가진 경우에는 강한 외용의 부신피질 호르몬제 단독사용으로써도 치료에 큰 도움을 줄 수 있다. 본 증례들에서는 penicillamine에 의하여 발생된 것으로 의심된 경우 penicillamine의 투여 중단과 단기간의 prednisolone 경구 투여로 치료되었고, 항결핵제인 rifampicin에 의해

Fig. 3. Superficial epidermal blister(Top ; H & E stain, $\times 100$).

Intercellular deposits of IgG in the epidermis(Bottom ; Direct IF, $\times 200$).

발생된 것으로 의심되는 환자에서는 rifampicin의 중단과 국소적으로 부신피질 호르몬제 사용하여 3주후 모든 병변이 소실되었고, 두 환자 모두에서 4개월후에는 새로운 병변없이 일단 치유된 상태임이 확인되었다. 약물유도성 천포창의 발생기전은 아직 명확히 알려져 있지 않으나, penicillamine 등의 유효함유 약제들은 화학적인 성질상 표피에 친화성을 가져 생화학적 반응을 일으킬 수 있어서 극세포 용해를 초래할 수도 있으며^{22,23}, 표피에서 조직의 변환이나 항원단백의 활성화를 유도할 수가 있기에 면역학적으로 민감한 개인에 있어서는 자가항체의 생성과 함께 천포창의 병변이 유발될 수도 있다고 생각되고 있다^{17,24}.

위의 두 증례들은 천포창을 유발시킬 수도 있는 약으로 이미 알려진 penicillamine, rifampicin을 복

용하고 있던 환자들이었다. 이들에서는 의심 약제의 투여중지와 함께 비교적 소량의 부신피질 호르몬제 또는 국소도포 치료로서 증상의 호전과 소실을 보였으며, 발생되었던 천포창의 증상도 대체로 경미하였다. 이들 두 환자에서는 모두 약 1년후 추적한 결과 재발의 소견은 없었다. 이러한 소견으로 보아 위의 두 환자를 자가면역 반응이 쉽게 일어날 수 있는 성향을 가진 개인에서 발생한 약물유도성 낙엽상 천포창의 증례로 생각하고자 한다.

요 약

저자들은 최근 임상양상, 병리조직학적 검사 그리고 면역형광 검사소견상 약물유도성 낙엽상 천포창으로 진단된 2례를 경험하고 이를 문헌고찰과 함께 보고한다.

References

- 1) Korman NJ. *Pemphigus*. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1219-1238
- 2) Marsden RA, Ryan TJ, Vanhegan RI, Walshem M, Hill H, Mowat AG. *Pemphigus foliaceus induced by penicillamine*. *Br Med J* 1976 ; 4 : 1423-1424
- 3) Lever WF. *Pemphigus and Pemphigoid*. *J Am Acad Dermatol* 1979 ; 1 : 2-31
- 4) Kaplan RP, Callen JP. *Pemphigus associated diseases and induced pemphigus*. *Clin Dermatol* 1983 ; 1 : 42-71
- 5) Santa Cruz DJ, Marcus MD, Prioleau PG and Uitto J. *Pemphigus-like lesions induced by D-penicillamine*. *Am J Dermatopathol* 1981 ; 3 : 85
- 6) Pisani M, Ruocco V. *Drug-induced pemphigus*. *Clin Dermatol* 1986 ; 4 : 118-132
- 7) Katz RA, Hood AF, Anhalt GJ. *Pemphigus-like eruption from captopril*. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 20-21
- 8) Parfrey PS, Clement M, Vandenbug MJ, Wright P. *Captopril-induced pemphigus*. *Br Med* 1980 ; 1 : 194
- 9) Miyamoto Y, Maeda M. *Pemphigus induced by gold sodium thiomalate*. *Arch Dermatol* 1978 ; 114 : 1855
- 10) Gange RW, Rhodes EL, Edwards Co and Powell MA. *Pemphigus induced by rifampicin*. *Br J Dermatol* 1976 ; 95 : 445
- 11) Lee CW, Lim JH, Kang HJ. *Pemphigus foliaceus induced by rifampicin*. *Br J Dermatol* 1984 ; III : 619-622
- 12) Ruocco V, Rossi A, Pisani M, et al. *An abortive form of pemphigus vulgaris probably induced by penicillin*. *Dermatologica* 1979 ; 159 : 266-273
- 13) Degos R, Touraine R, Belaich S, et al. *Pemphigus chez un malade traite par penicillamine pour maladie de Wilson*. *Bul Soc Fr Dermatol* 1969 ; 76 : 751-753
- 14) Tan SG, Rowell NR. *Pemphigus-like syndrome induced by D-penicillamine*. *Br J Dermatol* 1976 ; 95 : 99-100
- 15) Levy RS, Fisher M, Alter JN. *Penicillamine : Review and cutaneous manifestations*. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 548
- 16) Jang HS, Moon DC, Kwon KS, Chung TA. *A case of captopril-induced pemphigus foliaceus*. *Annals Dermatol* 1990 ; 1 : 63-67
- 17) Ruocco V, Sacerdoti G. *Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs*. *Inter J Dermatol* 1991 ; 30 : 307-312
- 18) Kristen JK, Wadskow S. *Penicillamine-induced pemphigus foliaceus*. *Acta Dermatovenereol* 1977 ; 57 : 69
- 19) Matkaluk RM, Bailin PL. *Penicillamine-induced pemphigus foliaceus. A fatal outcome*. *Arch Dermatol* 1981 ; 117 : 156
- 20) Ruocco V, Pisani M. *Induced pemphigus*. *Arch Dermatol Res* 1982 ; 274 : 123
- 21) Lever WF, Schamberg Lever G. *Histopathology of the skin*. 6th ed. J B Lippincot Co, Philadelphia, 110-112, 1983
- 22) Ruocco V, de Luca M, Pisani M, et al. *Pemphigus provoked by D-penicillamine : an experimental approach using in vitro tissue culture*. *Dermatologica* 1982 ; 164 : 236-248
- 23) Ruocco V, Pisani M, de Angelis E, et al. *Biochemical acantholysis provoked by thiol drugs*. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 965-966
- 24) Morioka S, Ogawa H. *Herpetiform pemphigus-like skin lesions induced by D-penicillamine*. *J Dermatol (Tokyo)* 1980 ; 7 : 425-427