

Stevens-Johnson Syndrome 환아에서 발생한 Ibuprofen과 연관된 Vanishing Bile Duct Syndrome 1례

부산 왈레스 기념 침례병원 소아과, 부산대학교 의과대학 소아과학교실*

최지이 · 김수영 · 변순옥 · 박재홍*

A Case of Stevens-Johnson Syndrome Plus Vanishing Bile Duct Syndrome Associated with Ibuprofen Use

Jee Yee Choi, M.D., Su Young Kim, M.D.
Soon Ok Byun, M.D. and Jae Hong Park, M.D.*

*Department of Pediatrics, Wallace Memorial Baptist Hospital,
Department of Pediatrics*, College of Medicine, Pusan University, Pusan, Korea*

Acute vanishing bile syndrome is a cause of progressive cholestasis. It is most often drug or toxin related. It's pathogenesis is unknown. Stevens-Johnson syndrome is a well-recognized immune complex-mediated hypersensitivity reaction. It is induced by drug or infection. It has classic systemic, mucosal, and dermatologic manifestations. We report a case of a 14 years old female suffering from Stevens-Johnson syndrome plus vanishing bile duct syndrome associated with ibuprofen use. We report the case with a brief review of its related literature. (**J Korean Pediatr Soc 2002;45:1146-1149**)

Key Words : Vanishing bile duct syndrome, Stevens-Johnson syndrome, Ibuprofen

서 론

간내 담관 분지에 영향을 주는 여러 병적 과정들의 최종점은 담관체계의 파괴와 소실이다¹⁾.

Vanishing bile duct syndrome(VBDS)은 간내담관 분지의 소실을 일으켜 담즙출혈을 야기시키는 희귀한 일련의 간질환이다. 소실이 광범위하면 생명의 단축이 불가피하다. 그 원인으로는 대개 약물이나 독소와 관계 있다고 알려져 있으나 정확한 병인은 아직 잘 모른다²⁾.

원발성 담관경변, 만성동종이식거부반응³⁾, graft-versus-host질환, sarcoidosis, Hodgkin씨 병⁴⁾, Langerhans cell 조직구증, 대사성 질환, Alagille 증후군, 약물, 독소⁵⁾와 VBDS은 관련되어 나타나며 병인으로서 특이적인 대사성 기전과 면역 기전 2가지가 제시되었다⁶⁾.

Stevens-Johnson syndrome(SJS)은 면역이 매개된 과민성 반응이며 종종 약물이나 감염에 의해 발생하여 홍반성 발진으로 시작하여 피부와 입술과 결막 같은 점막에 전신적 염증성 수포성 발진을 나타내는 질환으로 모든 연령에 올 수 있다²⁾.

Ibuprofen이 VBDS와 SJS를 일으키는 연관성에 대해서는 거의 알려진 바가 없다.

다른 약물에 의해 VBDS와 SJS를 함께 유발한 경

접수 : 2002년 3월 23일, 승인 : 2002년 6월 11일
책임저자 : 최지이, 왈레스 기념 침례병원 소아과
Tel : 051)580-1306 Fax : 051)581-1332
E-mail : toofar7777@hanmail.net

우가 성인에서는 여러 증례가 보고된 바 있지만 ibuprofen과 연관되어 함께 유발된 경우는 성인에서는 1례가 보고된 바 있다⁸⁾.

소아에서는 9세 된 여아에서 ibuprofen과 관련되어 SJS이 발생하였다가 이어 심한 VBDS으로 진단된 경우가 1례 보고된 바 있다²⁾. 국내에서는 문헌상 SJS 환아에서 발생한 VBDS는 보고된 바 없다.

이에 저자들은 단순 상기도 감염 증세로 인해 ibuprofen으로 치료한 바 있던 14세 된 여아가 전신에 홍반성 발진, 발열, 황달을 보여 SJS으로 진단된 후 간 생검결과 VBDS으로 확진된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 이○림, 여아, 14세
주 소 : 전신에 홍반성 반구진성 발진
출산력 : 첫째 아이로 출산력 40주, 출생체중 3,800g, 질식분만으로 출생하였다.
과거력 및 가족력 : 아토피, 면역결핍, 간담도계 질환의 과거력과 가족력은 없었다.
현병력 : 평소 건강하게 지내던 환아로 1주일 전 상기도 감염 후 두통, 발열 증상이 있어 약국에서 ibuprofen으로 치료받았으며 3일전 39.8℃의 고열과 얼굴과 몸통에 발진이 전신으로 이행되어 내원하였다.
진찰 소견 : 입원 당시 환아의 체온은 39.2℃이었고 호흡수는 분당 18회, 맥박수는 분당 108회였으며 급성 병색을 보였다. 결막은 충혈되고 눈곱이 끼어 결막염이 있었고 공막에서 황달을 관찰할 수 있었으며 경부림프절은 촉진되지 않았다.

전신에 홍반성 반구진성 발진을 보였으며 입원 3일째부터는 피부, 입술 및 구강점막에서 염증성 수포성 병변과 피부박리가 관찰되었으며 간과 비장은 만져지지 않았다(Fig. 1).

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 검사에는 혈색소 13.6 g/dL, 적혈구 용적률 26%, 백혈구 13,100/mm³ (다핵구 79%, 림프구 9%, 단핵구 8%), 혈소판 244,000/mm³, 적혈구 침강속도 26 mm/hr, C-반응 단백질 4 mg/dL이었다.

전해질 검사와 혈액 응고 검사는 정상이며 생화학 검사상 총빌리루빈/직접형 빌리루빈 4.8/3.2 mg/dL, 알부민 4.4 g/dL, ALP/LDH 625/450 IU/L, BUN/Cr 9.3/0.7 mg/dL, AST/ALT 112/197 IU/L, gamma-GPT 564 U/L, hepatitis A,B,C, Epstein-barr virus, CMV, rubella, toxoplasma, herpes, mycoplasma에 대한 혈청학적 검사는 음성이었으며 항핵항체는 음성이었고 혈액 및 요 배양 검사상 균은 자라지 않았다.

결 과

SJS과 감염으로 진단되어 ibuprofen은 중단하였고 결막염에 안연고를 썼다. 스테로이드 치료를 받던 중 질은 갈색의 요, 무담즙변이 나타나고 피부 소양감과 황달이 심해져 입원 10일째 다시 검사한 결과 총빌리루빈/직접형빌리루빈 11.5/8.5 mg/dL, AST/ALT 118/338 IU/L로 증가하였다. 간을 포함한 복부 초음파 검사에서 이상소견은 없었으나 황달은 더욱 심해지고 무담즙변이 계속되어 2주 후 다시 복부 초음파를 반복했으나 복부 초음파 검사는 여전히 이상 소견은 없었다. 증상이 심해져 부산대학병원으로 전원하였

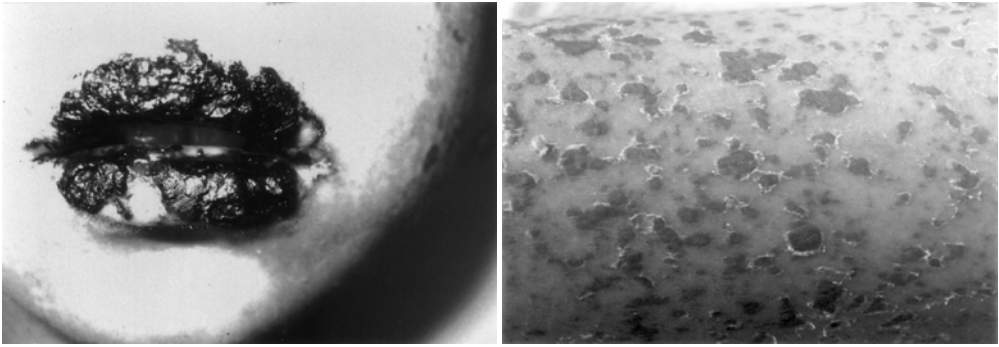


Fig. 1. Well-demarcated erythema with blistering and crust on lip and arms on the third day of admission.

고 발병 30일째 경피적 간생검을 시행한 바 중등도의 담즙울혈과 염증소견과 함께 간내 담관의 위축, 소실 등 VBDS에 합당한 소견을 보였다. 세담관은 상피세포 세포질의 현저한 공포형성을 보였다(Fig. 2).

Cytokeratin 19(AE1)염색상에 담관 상피가 간내 담관에서 없고 손상된 세담관에서 이상소견을 보였으며 간세포의 손상은 없었다(Fig. 3).

생검시기에 혈청 총빌리루빈/직접형 빌리루빈 11/8.3 mg/dL, ALP 304 IU/dL, AST/ALT 49/63 IU/L, gamma-GTP 165 IU/L이었으며 prednisone으로 치료하였으나 임상적, 생화학적 소견의 호전 없어 감량하여 끊었다. 12주가 지난 후에 총 빌리루빈 5.9 mg/dL, 직접형 빌리루빈 4.2 mg/dL로 감소하였고 위치적인 불편함 때문에 대학병원에서 다시 본원으로 전원되어 입원하여 대증요법으로 치료 후 퇴원하였다.

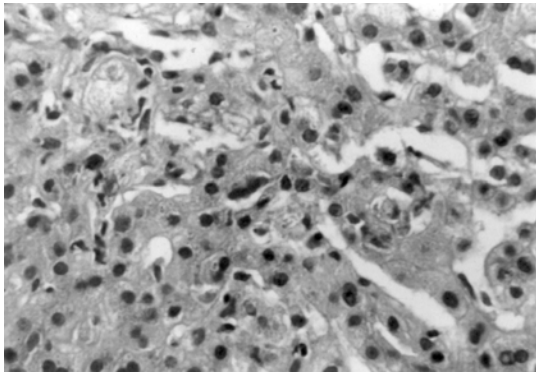


Fig. 2. Moderately severe cholestasis and loss of the interlobular bile duct(H-E, ×400).

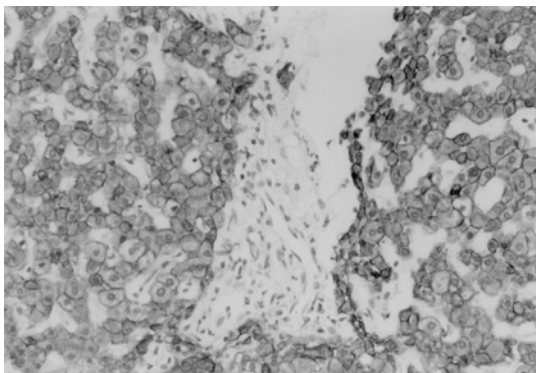


Fig. 3. Cytokeratin 19 immunohistochemical staining show absence of interlobular bile duct and abnormal staining of damaged cholangiolar epithelium(cytokeratin 19 staining ×400).

현재 외래 추적 중에 있으며 황달은 소실되었고 AST/ALT 19/15 IU/L로 정상소견을 보이고 있다.

고 찰

Nonsteroidal anti-inflammatory drug(NSAID)는 임상에서 널리 사용되는 약이나 간손상에 관한 부작용은 항상 염두에 두고 있지는 않다. NSAID로 인한 간손상은 경미하게는 간효소치의 증가(1-15%)로부터 심하게는 간부전까지 있을 수 있다.

Ibuprofen는 NSAID로서 propionic acid 계 약물이다. Ibuprofen과 연관된 간독성은 소아에서의 보고는 드물지만^{7,8)}, ibuprofen으로 인하여 간효소치와 alkaline phosphatase, bilirubin치가 증가되었다가 ibuprofen을 끊은 후 곧 좋아진 12세의 소아기 류마티스 관절염 여아가 보고된 바 있고⁹⁾, 5세 된 환아에서 ibuprofen과 prednisone으로 치료하는 동안 황달과 간효소치의 증가의 경우를 보고한 바 있다⁹⁾. 또 평소 건강하던 9세 된 여아에서 ibuprofen과 관련된 SJS이 발생하였다가 곧 이어 심한 VBDS으로 진단된 경우도 보고된 바 있다²⁾.

VBDS에서 담관 상피 세포 손상과 간내 담관의 소실의 기전은 완전히 알려져 있지는 않으나^{5,6)}, ibuprofen과 연관되어 SJS와 VBDS이 연속적으로 발생하는 것은 둘 다 면역기전으로 인한 것으로 고려되고 있다. VBDS와 SJS는 비정상적인 전신 면역 상태에 있는 환자에게서 더욱 흔하게 일어나며, 특별히 약물을 복용했을 때 인간 면역 결핍 바이러스(human immunodeficiency virus), 저감마글로불린증, 다클론성 B 림프구 활성화에 의해서 SJS의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾.

간이식 후에 생긴 만성 C형 간염의 치료로 interferon- α 를 쓰는 동안 VBDS가 발생한 경우가 있으며 이는 interferon- α 가 간세포에 있어서 HLA class I 항원의 발현을 유도하는 것으로 볼 수 있다¹¹⁾.

간이식의 경우 면역학적 부적합으로 인한 VBDS의 빈도는 8-15%로 상관관계가 있으며 림프구 교차반응이 양성이거나 MHC class II 부적합, 특히 HLA-DQ 부적합이 있는 경우 더욱 위험성이 높다^{12,13)}.

이 환자에서 VBDS와 SJS가 동반되어 있는 것은 상피 cytokeratin과 같은 공통의 항원이 담관 뿐만 아니라 피부, 눈, 인후 점막에 대해서 비정상적인 면역

반응이 표적일 수도 있다는 것을 제시한다.

VBDS와 연관된 많은 약물이 SJS와 또한 관련되어 있다. 항생제(clindamycin, trimethoprim-sulfamethaxazole, flucloxacillin, thiabendazole), 삼환계 항우울제, 신경이완제(haloperidol, chlorpromazine), carbamazepine 등이 알려져 있으며 약물과 관계된 VBDS에서는 담관 파괴의 일차적인 면역학적 기전이 있다는 증거들이 밝혀지고 있다.

NSAID는 염증 캐스케이드에 작용해서 cyclooxygenase/prostaglandin 합성을 저해해서 lipoxigenase 활성화를 증가시킨다. 사후 연구상으로 NSAID는 직접적으로 면역 세포에 의한 cytokine 생성(interleukine 10) 변화시킬 수 있다는 것을 보여준다. NSAID가 간에서 acyl glucuronide로 대사되며 이것이 간세포 단백질과 혈장 단백질에 공유하는 추가물을 형성할 수 있고, NSAID에 의해 변화된 단백질이 항원으로 작용해서 세포독성 T세포매개, 혹은 항체의존성, 세포매개성 독성을 야기시킬 수가 있다¹⁴⁾.

SJS와 VBDS 두 질환의 치료는 유발인자를 끊고 대증적 치료와 담즙용해제, 면역억제제를 쓰며 공통 면역에 연계된 병인이 밝혀진다면 혈장분리법이나 anticytokine 치료가 유용할 수도 있다.

예후는 예측 불가능해 어떤 경우에는 수개월, 수년에 걸쳐 치유가 되기도 하지만 담관경변 및 말기 간 질환까지 진행되는 경우도 있다^{5,7)}. 진행성 과정으로 예후가 나쁜 경우를 고려해서 VBDS의 예방과 빠른 진단과 치료가 시급하다.

요 약

저자들은 전신에 홍반성 반구진성발진과 발열을 주소로 내원한 ibuprofen을 복용한 14세 여자 환아에서 SJS, VBDS가 동반된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1) Desme VJ. Vanishing bile duct disorders. In: Boyer JL, Ockner RK, eds. Progressive in Liver Diseases, Vol X Philadelphia: WB Saunders. 1992:89-121.
 2) Maya S, Antonio P, Maureen M jonas. Drug-

associated acute-onset vanishing bile duct and Stevens-Johnson syndromes in a child. Gastroenterology 1998;115:743-6.
 3) Ludwig J, Weisner RH, Batts KP, Perkins JD, Krom RA. Vanishing bile duct syndrome(acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. Hepatology 1987;7:476-83.
 4) Hubsher SG, Lumley MA, Elias E. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. Hepatology 1993;17:70-7.
 5) Cavanzo F, Gasrcia C, Botero R. Chronic cholestasis, paucity of bile ducts, red cell aplasia, and the Stevens-Johnson syndrome. An ampicillin-associated case. Gastroenterology 1990;99:854-6.
 6) Degott C, Feldmann G, Larrey D, Durand-Schneider AM, Grange D, Machayekhi JP, Moreau A, Potet F, Benhamou JP, Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a history semi-quantitation study demonstrating progressive ductopenia. Hepatology 1992;15:244-51.
 7) Sternlieb R, Robinson R, Stevens-Johnson syndrome plus toxic hepatitis due to ibuprofen. N Y Med 1978;78:1239-43.
 8) Fry SW, Seeff LB. Hepatotoxicity of analgesics and antiinflammatory agents. Gastroenterol Clin N Am 1995;24:875-905.
 9) Slermpel DA, Millor JJ. Lymphopenia and hepatic toxicity with ibuprofen. J Pediatr 1977;90:657-8.
 10) Revuz JE, Roujeau JC. Advances in toxic epidermal necrolysis. Semin Cut Med Surg 1996; 15:258-66.
 11) Dousset B, Coonti F, Houssin D. Acute vanishing bile duct syndrome after interferon treatment for recurrent HCV infection in liver transplant recipients(letter). N Engl Med 1994;330: 1160-1.
 12) Donaldson P, Alexander GJ, O'Grady J, Neuberger J, Portmann B, Thick M, Davis H, Calne RY, Williams R. Evidence for an immune response to HLA class 1 antigens in the vanishing bile duct syndrome after liver transplant. Lancet 1987;1:945-51.
 13) Batts KP, Moore SB, Perkins JD, Weisner RH, Grambsch PM, Krom RA. Influence of positive lymphocyte crossmatch and HLA mismatching on vanishing bile duct syndrome in human liver allograft. Transplantation 1988;45:376-9.
 14) Boelsterli U, Zimmerman H, Kretz-Rommel A. Idiosyncratic liver toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drug: molecular mechanism and pathology. Crit Rev Toxicol 1995;25:207-35.