

Clopidogrel복용 중 발생한 약물 과민반응 증후군 1례

김희규

고신대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Clopidogrel Induced Drug Hypersensitivity Syndrome

Hee-Kyoo Kim

Department of Internal Medicine Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Clopidogrel is a new antiplatelet drug for the prevention of atherosclerotic events. A 70 years old man referred by neurologic department developed whole body skin rash, fever, and short of breath for 1 weeks. He was diagnosed as cerebral infarction and prescribed medications during 6 months. He had discontinued clopidogrel due to pruritus one month before, but in the time of recovering, he restarted taking that drug 14 days ago. Skin eruption appeared maculopapular and exanthematous with prominent in trunks and backs. We diagnosed this patient as drug hypersensitivity reaction caused by clopidogrel, followed by withdrawing the causal drug, and administrated methylprednisolone (1 mg/kg), antihistamine. The patient was improved after these management and discharged without sequelae. Whereafter, he takes cilostazol for prevention of ischemic event without recurrence.

Key words : Drug hypersensitivity syndrome, Clopidogrel

서론

Clopidogrel은 thienopyrine에 속하는 경구용 항혈소판제의 일종으로 혈전 예방과 관상 동맥 또는 말초 혈관의 중재 시술 후 사용되고 있다.¹⁾ Clopidogrel에 의한 약물 알레르기반응은 비교적 낮으나 드물게 약물 과민반응이 보고되고 있다.²⁾ 우리 나라의 경우는 이 약제에 의해 발생한 전신적 약물 과민반응은 아직까지 보고되지 않았다. 저자는 6개월 전부터 뇌졸중 재발 방지를 위해 투약해 온 clopidogrel약제가 약물 과민반응 증후군을 일으킨 것으로 추정된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 70세 남자

주소 : 1주전부터 발생한 피부 발진

현병력 : 환자는 내원 6개월전 뇌졸중으로 신경과 치료 및 추적 관찰하던 도중 상기 증상으로 내과로 의뢰가 되었다. 동반되는 증상으로는 피부 가려움, 발열 및 호흡곤란이 동반되었다.

과거력 : 10년 전부터 고혈압으로 치료받고 있다.

가족력 : 특이 소견 없었다.

사회력 : 특이 소견 없었다.

진찰 소견 : 환자는 급성 병색을 보였으며, 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수는 분당 100회, 호흡수는 분당 30회, 그리고 체온은 38℃였다. 피부는 발진을 동반한 구진상반점이 몸통, 등 및 사지에 걸쳐 분포하였으며 병변의 일부는 융합된 형태로 존재하였다. 하지만, 입술 및 구강은 특이 이상소견이 없었다(그림 1). 흉부 진찰에서는 우측 폐야에서는 흡기시 약설음이 청진되었으며 좌측 폐야의 하부에서는 성음 진탕이 감소되고 호흡음이 감소

교신저자 : 김희규
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 내과학교실
TEL : 051-990-6152
E-mail : naumhope@naver.com

되었고 심박동수는 빨랐으나 심잡음은 **저명하게** 관찰되지 않았다. 이외의 신체 검사에서는 특이 소견은 없었다.



Fig. 1. Skin eruption on trunk. The lesions appeared maculopapular and exanthematous patch

검사 소견 : 내원 당시 혈액 검사에서 백혈구 수치는 6,570 cells/ul (호산구 분율 39%), 혈색소 수치는 11.0 g/dL, 혈소판 수치는 30,000 cells/ul였고, 혈청 신기능, 전해질 및 간기능 검사는 정상이었으며 항혈소판 항체는 음성이었다. 전신 염증을 나타내는 지표로서 CRP는 2.62 mg/dl, ESR은 48 mm/hr로 다소 증가된 수치를 보였다. 혈액내 총 IgE는 894.49 IU/ml로 증가되었다. 동맥혈 가스 분석에서는 pH가 7.467, PaO₂ 65.6 mmHg, PaCO₂ 33.4 mmHg, HCO₃⁻ 23.6 mmol/L, 산소포화도는 94.2%였다. BNP는 190 pg/mL로 다소 증가되었다. 객담 검사에서는 특이 병원체가 관찰되지 않았다.

방사선 소견 : 흉부 단순 촬영에서 좌측 하부 폐야에 폐렴성 경화가 관찰되었고(그림 2), 흉부 전산화 단층 촬영에서는 양폐야 하부에 간유리 음영 및 좌측 폐야에 흉수 소견이 관찰되었다(그림 3).

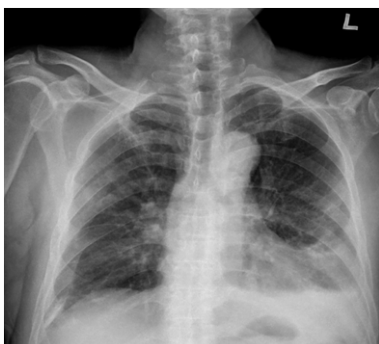


Fig. 2. Left pleural effusion with patchy pneumonic consolidations in left middle to lower lung zone



Fig. 3. Ill defined ground glass opacities at both lung with pulmonary edema and pleural effusion in left hemithorax

흉수 검사 소견 : 백혈구 수가 80 cells/ul, 총 단백 3.2 g/dL, LDH 337 U/L로서 삼출액 소견이 관찰되었다.

약물 투약 병력 : 환자는 중풍 치료제로서 aspirin과 clopidogrel을 투여해 오다 내원 1달전에 피부 가려움증 및 발진이 발생하여 clopidogrel을 끊었다가 보름전에 다시 투약하였으며 그 외 최근 다른 약물을 변경한 병력은 없었다.

진단 및 치료 : 환자는 임상적인 경과와 약물 병력을 고려해 볼 때 clopidogrel에 의한 약물 과민반응으로 추정 진단하고 원인 약제를 중단하고 스테로이드제(1 mg/kg)의 전신 투여 및 항히스타민제를 포함하여 보존적인 치료를 시행하였고 전신 증상 호전을 보여 입원 15일째 특별한 합병증없이 퇴원하였고 다른 항혈소판 제제인 cilostazole을 투약 시작하였고 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

Clopidogrel은 ticlopidine과 더불어 혈전 예방에 주요한 thienopyridine계 경구용 항혈소판제제이며, ticlopidine에 비해 혈액학적 부작용 등이 적기 때문에 더 선호하는 약물이다.¹⁻³⁾ Clopidogrel의 흔한 부작용은 위장관계 불편감이다. 하지만 혈전성 혈소판 감소 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura)와 같은 혈액학적 이상반응, 막성 신병증, 재생불량성 빈혈 그리고 미각상실 등이 보고

되고 있다.³⁾ 이 약제에 대한 심한 피부 이상 반응은 0.26% 정도로 보고하고 있으나,²⁾ 과민 반응 증후군의 발생은 드물게 보고되고 있다.^{2,4-6)}

약물 과민반응 증후군은 피부 발진, 발열, 임파선 종대, 그리고 간과 같은 내부 장기를 침범하는 광범위하게 나타나는 약물 이상반응이다. 혈액학적 변화도 관찰이 되는 약 90%에서 호산구 증다증이 관찰되며 40% 정도에서는 비정형 임파구 증다증이 관찰된다. 이 증례에서는 내부장기로는 간을 침범하지는 않은 것으로 생각되나 간질성 폐렴을 유발하였고 혈소판 감소증도 유발되었다. 보고된 한 증례에서는 범혈구 감소증도 동반되었던 경우가 있다. 하지만, 이러한 혈액학적인 기전은 아직 잘 모르나 약물 누적에 의한 독성 또는 약물 특이 반응의 한 형태일 것으로 추정한다.⁴⁾

약물 과민반응 증후군의 발병은 전형적으로는 처음 투약 2-6주 후에 증상이 발생하나 이 환자는 투약기간이 상당 시간 지난 후에 발생하여 흔치 않은 경우이다. 약물 과민 반응 증후군을 일으키는 흔한 원인 약제로는 방향족 항전간제(phenytoin, carbamazepine, 그리고 phenobarbital 등)과 sulfonamide가 보고되고 있다.⁷⁾ 기전으로는 아직 확실히 밝혀져 있지는 않지만 제3형 및 제4형 과민반응이 관여할 것으로 생각하며 활성화된 T 임파구의 역할이 중요할 것으로 보이는데 증례와 같이 호산구증다증을 동반한 구진상반점을 보이는 피부발진은 IL-4,5 그리고 IL-13이 면역학적으로 중요한 매개 사이토카인으로 제시하고 있다. 최근에는 헤르페스 바이러스(herpesvirus)나 거대세포 바이러스(CMV)의 재활성화와 관련있다는 보고도 있다. 진단은 감염과 같은 타질환을 배제하고 임상적인 판단으로 내리게 되고 원인이 될 수 있는 약물은 즉시 중단해야 한다. 진단을 위한 약물 유발 검사는 권고하지 않는다.^{7,8)}

치료로는 해열진통제와 국소 스테로이드 도포제와 같이 증상을 가라앉히는 보존적인 치료를 먼저 시행하고 전신적인 스테로이드 투여가 내부 장기의 회복에 필요하고 투약기간은 수개월동안 지속해야 되는 경우도 있으며 장기 치료시 헤르페스 바이러스(herpesvirus)의 재활성화가 발생할 수 있으므로 주의를 요한다. 임상 상태가 심한 경우는 immunoglobulin을 정주할 수 있고, 장기간 지속되는 상황에서는 IFN- α 를 이차 요법으로 시도할 수 있다.^{8,9)} 재차 발생을 예방하기 위해서는 화학적으로 동일하거나 유사한 성분에 노출되지 않도록 해야 하며 림프구 독성 분석으로 교차 반응을 일으킬 수 있는 약물에 대

한 선별 검사를 시행해 볼 수 있다. 하지만, 동일 약제를 반드시 투약해야 할 경우에는 탈감작요법을 시도할 수 있다.^{10,11)} 대부분의 약물 과민반응 증후군은 완전히 회복되지만 간염, 피부 발진과 호산구 증다증이 회복 되는 데는 몇 주간이 소요될 수 있다.¹²⁾ 현재까지 clopidogrel에 의한 약물 과민반응으로 치명적인 후유증이 보고되지는 않았다.^{4-6,10)}

요 약

Clopidogrel은 드물지만 약물 과민반응 증후군을 유발할 수 있다. 저자는 뇌졸중으로 약 6개월간 clopidogrel을 복용해 온 환자에서 피부 발진, 발열, 간질성 폐렴 및 폐부종에 의한 호흡곤란, 호산구 증다증, 혈소판 감소증이 동반된 약물 과민반응 증후군이 발생하여 원인 약물 중단 및 스테로이드 치료로 호전된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S : Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 99:2364-6, 1999
- 2) CAPRIE Steering Committee : A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 348:1329-1339, 1996
- 3) Quinn MJ, Fitzgerald DJ : Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 100: 1667-1672, 1999
- 4) Comert A, Akgun S, Civelek A, Kavala M, Yildirim T, Arsan S, Sarigui S : Clopidogrel-induced hypersensitivity syndrome associated with febrile pancytopenia. *Int J Dermatol* 44:882-884, 2005
- 5) Fischer TC, Worm M, Groneberg DA : Clopidogrel-associated angioedema. *Am J Med* 114:77-78, 2003
- 6) Sarrot-Reynauld F, Bouillet L, Bourrain JL : Severe hypersensitivity associated with clopidogrel. *Ann Intern Med* 135:305-306, 2001
- 7) Revuz J : New advances in severe drug reactions. *Dermatol Clin* 19:697-709, 2001
- 8) Werner JP : Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 139:683-693, 2003
- 9) Bachot N, Roujeau JC : Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 1:293-298, 2001
- 10) Walker NE, Fasano MB, Horwitz PA : Desensitization for the management of clopidogrel hypersensitivity : initial clinical

experience. J Invasive Cardiol 18:341-344, 2006

- 11) Tas S, Simonart T : Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. Dermatology 206: 353-356, 2003
- 12) Bachot N, Roujeau JC : Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions Am J Clin Dermatol 4:561-572, 2003