

퀴놀론과 비스테로이드소염제 투여 후 발생한 급성 간질성 신염이 동반된 DRESS 증후군

김수진¹, 남영희^{1,3}, 정지영¹, 김은영¹, 이수미¹, 손영기¹, 남희주^{3,4}, 김기호², 이수결^{1,3}

동아대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²피부과학교실; 동아대학교병원 ³지역의약품안전센터, ⁴약제부

DRESS syndrome with acute interstitial nephritis caused by quinolone and non-steroidal anti-inflammatory drugs

Soo Jin Kim¹, Young-Hee Nam^{1,3}, Ji Young Juong¹, Eun Young Kim¹, Su Mi Lee¹, Young Ki Son¹, Hee-Joo Nam^{3,4}, Ki-Ho Kim², Soo-Keol Lee^{1,3}

Departments of ¹Internal Medicine and ²Dermatology, Dong-A University College of Medicine;

³Regional Pharmacovigilance Center, ⁴Department of Pharmacy Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome is a rare and severe drug-induced hypersensitivity syndrome characterized by hematological abnormalities and multiorgan involvement. Liver involvement is the most common visceral manifestation. However, renal failure has been rarely described. The common culprit drugs are anticonvulsants and allopurinol. We experienced a patient with DRESS syndrome with acute interstitial nephritis caused by concomitant administration of quinolone and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). A 41-year-old man presented with a diffuse erythematous rash and fever which developed after administration of quinolone and NSAIDs for a month due to prostatitis. He was diagnosed with DRESS syndrome. Skin rash, fever, eosinophilia, and elevations of liver enzymes improved with conservative treatment and discontinuation of the causative drugs. However, deterioration of his renal function occurred on day 8 of admission. The levels of blood urea nitrogen and serum creatinine increased and oliguria, proteinuria and urinary eosinophils were observed. Ultrasonography showed diffuse renal enlargement. The clinical features were compatible with acute interstitial nephritis. Despite intravenous rehydration and diuretics, renal function did not improve. After hemodialysis, his renal function recovered completely within 2 weeks without administration of systemic corticosteroid.

Keywords: Drug hypersensitivity; Interstitial nephritis; Quinolone

서론

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군은 약물에 의한 과민반응으로 피부발진, 발열, 내부 장기 침범, 림프절 비대, 호산구 증가증을 비롯한 혈액

학적 이상을 특징으로 한다. 원인이 되는 약물로는 항전간제, 항우울제, sulfonamide, 항염증제, 항생제, 안지오텐신전환 효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor), 베타 차단제 등이 보고되었다. 병태생리학적 기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않지만, 원인 약물의 해독(detoxification) 장애, Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus (HHV-6, HHV-7)와 같은 herpesvirus의 재활성화, human leukocyte antigen (HLA) 유전자형 등이 연관되어 있다고 알려져 있다[1,2].

DRESS 증후군에서 간 침범 및 혈액학적 이상의 빈도는 비교적 흔하나 신장 침범은 8% 정도로, 대부분 혈청 크레아티닌

Received: February 17, 2015, Revised: April 1, 2015
Accepted: April 7, 2015

Corresponding Author: Young-Hee Nam, Department of Internal Medicine, Dong-A University Medical Center, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-5974, Fax: +82-51-240-5864
E-mail: dr00nam@hanmail.net

(creatinine, Cr)의 증가를 보인 것이었고, 투석을 필요로 하는 신부전은 드물다. 그리고 급성 간질성 신염이 동반된 DRESS 증후군은 몇몇 증례만 국외에서 보고되었다[3-9]. 비스테로이드소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs)는 DRESS 증후군의 원인 약물로 알려져 있지만, 퀴놀론(quinolone)계 항생제에 의한 DRESS 증후군은 드물다[10]. DRESS 증후군의 치료는 경증인 경우에는 대부분 대증치료로 호전을 보이지만, 장기침범을 보이는 심한 경우에는 전신 코르티코스테로이드(corticosteroid)를 사용하는 것이 임상 경과 호전에 도움을 준다고 알려져 있다[2,11].

저자들은 퀴놀론계 항생제와 비스테로이드소염제 병용 사용 후 급성 간질성 신염 소견을 보인 DRESS 증후군에서 신장 투석 및 대증치료로 호전을 보인 예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

41세 남자 환자가 발열과 피부발진을 주소로 내원하였다. 내원 1개월 전부터 전립선염으로 tosufloxacin, zaltoprofen을 복용하였고, 이외 특이 과거력 및 사회력은 없었다. 내원 5일 전부터 홍반성 피부발진과 발열이 발생하여 지역사회 병원에서 투약을 중지하였으나, 증상이 악화되어 본원으로 전원되었다. 내원 당시 환자의 얼굴을 제외한 전신에 광범위한 홍반성 피부발진이 관찰되었고(Fig. 1), 림프절 비대는 관찰되지 않았다. 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 체온 38.5℃, 맥박수 102회/분, 호흡수 20회/분이었다. 내원 시 혈액검사 소견은 백혈구 7,420/ μ L (호산구 5.8%), 혈색소 13.2/dL, 혈소판 194,000/ μ L로 정상이었고, 간기능 검사에서 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST) 180 IU/L, 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 166 IU/L로 증가 소견을 보였다. 신기능 및 전해질 검사, 소변 검사는 이상이 없었다. 면역학적 검사상 항핵항체(antinuclear antibody)와 항 dsDNA 항체는 음성이었다. EBV, CMV,

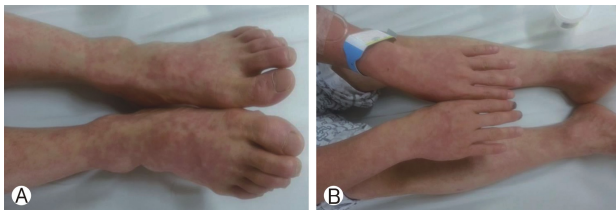


Fig. 1. Diffuse erythematous maculopapular rash is observed on the whole body.

HHV, immunoglobulin (Ig) M 항체 및 mycoplasma, leptospira, rickettsia 항체는 모두 음성 소견이었으며, 입원 당시에 시행한 혈액, 소변 배양검사상 균은 자라지 않았다. 감염증을 의심할 만한 소견이 없고, 약물 투여 후 발생한 피부발진, 발열, 간수치 증가 소견으로 DRESS 증후군 의심 하에 대증요법으로 acetaminophen, 항히스타민제, 국소 스테로이드를 사용하고, 수액요법을 시행하였다. 내원 9일째 38℃ 이상의 발열은 관찰되지 않았으며, 피부발진은 호전되었지만 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN), Cr 수치가 증가하고, 소변량이 감소하였다. 혈액검사 소견은 백혈구 15,760/ μ L (중성구 60.4%, 호산구 8.3%), 혈색소 10.8/dL, 혈소판 326,000/ μ L로 백혈구와 호산구가 증가되어 있었다. 간기능 검사에서 AST/ALT 116/161 (IU/L)로 내원시와 비슷하게 증가되어 있었다. 신기능 검사에서 BUN/Cr 54/5.8 (mg/dL)로 증가하였고, 24 시간 소변 단백검사서 0.1 g/day의 미세알부민뇨, 요 세포학적 검사서 호산구가 관찰되었다. 신장초음파 검사서 경미한 신장 부종이 관찰되었지만, 요로폐색이나 수신증은 없었다(Fig. 2).

폐뇨와 Cr 상승으로 입원 9일째부터 4일간 혈액투석을 시행하였으며, 이후 소변량이 증가하고 정맥 수액요법을 시행하면서 신기능은 점차 호전되었다(Fig. 3). 혈중 호산구 수치는 입원 11일째 2,228/ μ L (백혈구 11,140/ μ L, 호산구 20.0%)로 가장 높게 측정되었으나, 입원 25일째 백혈구 8,190/ μ L (중성구 47.6%, 호산구 6.7%), BUN/Cr 17/1.2 (mg/dL)로 호전되었으며, 단백뇨는 관찰되지 않았다. 간기능 검사서 AST/ALT 317/177 (IU/L)로 증가소견 보였지만 환자의 전신상태가 양호하여 퇴원하였고, 퇴원 1개월 후 추적검사서 간기능 검사,



Fig. 2. Ultrasonography shows diffuse renal enlargement and increased echogenicity of renal parenchyma.

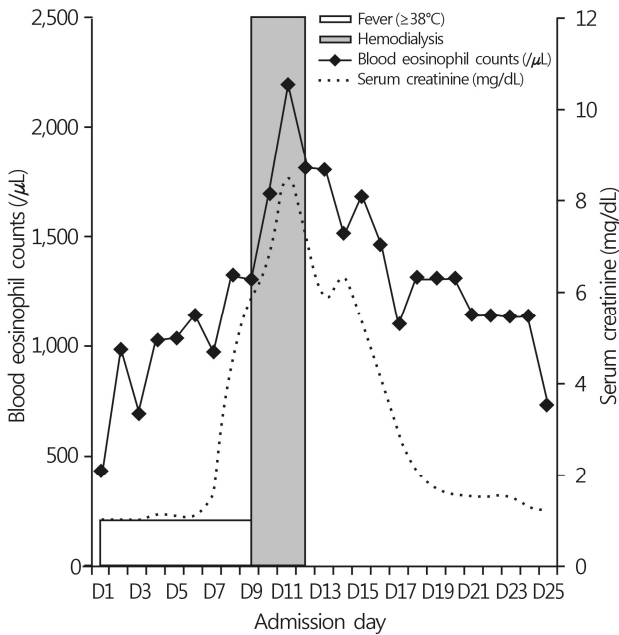


Fig. 3. Change of clinical parameters including serum creatinine, blood eosinophil counts, and fever during admission.

신기능 검사는 모두 정상으로 회복되었다.

고 찰

DRESS 증후군은 약물에 의한 지연성 과민반응으로 명확한 진단기준과 통일된 명칭이 확립되지 않아 약물과민반응 (drug hypersensitivity), 약물 유도성 과민반응증후군(drug-induced hypersensitivity syndrome) 등으로 불리기도 한다[1]. 약물 대사 효소의 결함으로 약물의 대사산물이 축적되고 세포 거대분자에 결합하여 세포사를 유도하고, 이차적인 면역학적 반응을 일으킨다. 약물에 의해 T세포가 활성화되면, 인터루킨-5 (interleukin-5) 등을 분비하여 호산구를 활성화시키거나, T세포가 조직 내 염증 반응을 유발함으로써 독성을 나타낸다. HLA 유전자형, HHV 재활성, T세포의 바이러스-약물 교차반응도 DRESS 증후군의 발생과 관련이 있다[1,11,12].

비스테로이드소염제는 DRESS 증후군의 원인 약물로 잘 알려져 있지만, 퀴놀론계 항생제에 의한 DRESS 증후군 보고는 드물다. 퀴놀론계 항생제와 비스테로이드소염제 간의 상호작용이 보고되었으며, 이에 의해 이상반응이 발생할 수 있다. 약물상호작용에 대한 기전으로, 첫 번째는 비스테로이드소염제가 퀴놀론계 항생제의 γ -amino-butyric acid (GABA) 수용체에 대한 결합을 방해하여 GABA 반응 억제를 증가시

킨다는 것이다. 이는 중추신경계에 작용하여 경련을 유발할 수 있다. 두 번째 가능성으로 cytochrome P450 (CYP450)은 스테로이드 호르몬, 지방산, 프로스타글란딘과 같은 내인성 물질 및 약물과 같은 외인성 물질의 대사에 관여하는데, 퀴놀론계 항생제는 CYP450 억제제로 작용하여 비스테로이드소염제의 혈중농도를 증가시킬 수 있다[13,14]. 본 증례에서는 퀴놀론계 항생제와 비스테로이드소염제 병용 투여 후 이들의 혈중 농도와 약물 대사산물의 증가로 DRESS 증후군이 발생하였을 가능성과 두 가지 약물이 각각 원인 약물로 작용하여 DRESS 증후군이 발생하였을 가능성이 있지만, 이에 대한 추가 연구는 시행하지 않았다.

DRESS 증후군은 약물 투여 2-12주 뒤에 매우 다양한 임상양상을 보이는데, 주로 피부발진, 발열, 호산구 혹은 비정형 림프구의 증가, 다양한 내장 기관을 침범한다[1,2]. Cacoub 등이 DRESS 증후군 172예를 분석한 연구에서 내부 장기를 침범한 예는 88%였다. 그 중 간 침범이 있는 경우가 96%로 가장 흔하였고, 대부분 간 기능 검사 수치가 상승하였으며, 비장비대가 관찰된 경우도 있었다. 신장의 침범은 8%, 폐, 중추신경계, 심장 침범은 각각 5% 미만으로, 신장의 침범은 비교적 드물었다[2]. Ang 등은 DRESS 증후군 27예 중 신장 침범 4예를 보고하였고, 그 중 투석을 필요로 하는 신부전은 2예였다[10]. 신장 침범이 있는 4예 모두에서 요로감염, 설사로 인한 탈수 등의 신기능 악화요인을 동반하고 있었다.

급성 간질성 신염은 급성 신부전의 중요한 원인으로 약물 유발성 간질성 신염의 형태가 가장 흔하며, 원인 약물로는 항생제, 항경련제, 이노제, proton pump inhibitor, 비스테로이드소염제 등으로 알려져 있다. DRESS 증후군에서 급성 간질성 신염을 동반한 경우는 드물며, 대부분 allopurinol에 의해 발생하였고 퀴놀론계 항생제와 비스테로이드소염제 병용 투여 후 생긴 DRESS 증후군은 없었다[15]. 임상양상은 급격한 신기능의 변화, 경한 단백뇨, 농뇨가 특징적이고 피부발진, 호산구 증가증, 발열, 관절통과 같은 전신의 과민성 반응이 동반되며, 이러한 임상소견으로 진단이 가능하지만, 확진은 신장 조직검사를 통해 T 림프구, 대식세포, 단핵구, 호산구, 다형핵 백혈구의 침윤과 간질의 부종, 관형 기저막의 파괴를 확인하여 진단할 수 있다[15,16]. 급성 간질성 신염의 병태생리 기전은 T세포와 연관되어 있다. 약물에 의한 경우, 약물 특이 T세포와 관련된 다양한 사이토카인이 염증반응을 일으켜 신장 손상을 야기하고, 약물이 직접 T세포 수용체와 반응하여 염증반응을 유발할 수도 있다[15].

본 증례에서는 간 수치의 증가를 동반한 간 침범과 신장

침범 소견을 보였지만, 신기능을 악화시킬 만한 요로 감염이나 탈수 소견은 관찰되지 않았고, 핏뇨와 신기능 악화로 인해 신장투석 치료가 필요한 경우였다. 약물 투여 후 발생한 발열과 피부발진, BUN 및 Cr 상승, 경증의 단백뇨와 핏뇨, 소변도말 검사상 호산구가 관찰되었으며, 신장 초음파 결과 신실질의 부종 이외 특이 소견이 없는 점을 고려하여 급성 간질성 신염으로 진단하였다. 급성 간질성 신염의 전형적인 임상양상을 보이고, 출혈의 가능성이 높아 신장 조직검사는 시행하지 않았다. 입원 9일째부터 발열과 발진은 호전되었으나 신기능의 악화가 관찰되었으며, 호산구가 점차 증가하였다. 이러한 임상경과의 역설적 반응(paradoxical worsening clinical manifestation)은 HHV-6 재활성화에 의한 면역재구성증후군(immune reconstitution syndrome)과 관련이 있을 것으로 보인다[5,17].

DRESS 증후군의 치료는 약물유해반응을 빨리 인지하여 원인 약물을 중단하는 것이 가장 중요하다. 경증의 환자는 대부분 원인 약물의 중단과 대증적인 치료로 수 주 내에 회복할 수 있다. 전신 코르티코스테로이드 사용은 임상양상의 빠른 회복을 보이고, 6-8주 동안 점진적인 감량 투여를 통해 병의 재발방지에 도움이 된다. 하지만 바이러스 재활성에 의한 DRESS 증후군의 발생 가능성, 장기간 사용에 의한 부작용 등을 고려하여 전신 코르티코스테로이드 사용에 주의를 기울여야 한다. 전신 코르티코스테로이드 투여 후에도 임상 경과가 악화될 경우에는 정맥 면역글로불린 주사, 혈장교환술 등을 고려해 볼 수 있다[1]. DRESS 증후군에서 전신 코르티코스테로이드 치료가 병의 호전에 도움이 된다는 보고와 달리, 최근 Nam 등[18]의 연구에서는 전신스테로이드 치료를 시행하지 않은 환자에서 약물 중단과 보존적 치료만으로 호전된 경우를 많이 보고하였다. 급성 간질성 신염의 치료는 전신 코르티코스테로이드 투여가 빠른 신기능 회복과 만성 신부전으로의 진행 방지에 도움이 된다고 알려져 있지만, 이에 대한 대규모 무작위 대조군 비교 연구는 시행되지 않았다[15].

신장 침범을 동반한 DRESS 증후군에 대한 이전의 보고에서는 대부분 전신 코르티코스테로이드를 사용 후 임상적 호전을 보였다[3-8,19]. Cephalosporin, sulphasalazine, vancomycin, lenalidomide에 의한 경우에는 혈액투석을 하였고[3,7,8,19], 이들 중 vancomycin에 의한 DRESS 증후군에서는 cyclosporine 치료를 추가로 시행하였다[8]. 본 증례의 경우, 원인 약물을 중단하고 수액 요법과 이노제 투여에도 핏뇨가 지속되어 혈액투석을 하였으며, 전신 코르티코스테로이드

를 사용하지 않고 신기능이 회복되었으며, 이후에도 신기능 장애는 관찰되지 않았다.

장기 침범을 동반한 심한 DRESS 증후군 환자에서 전신 코르티코스테로이드를 사용하지만 그 부작용에 대한 우려가 많으며, 전신 코르티코스테로이드 사용과 대증요법의 경과 및 예후에 대한 비교 연구는 없어, 앞으로 이에 대한 더 많은 연구가 필요하겠다. 저자들은 퀴놀론계 항생제와 비스테로이드소염제 동시 투여 후 발생한 급성 간질성 신염을 동반한 DRESS 증후군 환자에서 전신 코르티코스테로이드 사용없이 혈액 투석과 대증치료로 호전된 예를 경험하여 보고하는 바이다.

ACKNOWLEDGEMENT

본 연구는 식품의약품안전처의 2015년도 지역의약품안전센터 운영에 대한 사업비 지원에 의해 수행되었습니다.

REFERENCES

1. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012;87:435-49.
2. Cacoub P, Missette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
3. Augusto JF, Sayegh J, Simon A, Croue A, Chenebault JM, Cousin M, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2940-2.
4. Diaz-Mancebo R, Costero-Fernández O, Vega-Cabrera C, Olea-Tejero T, Yébenes L, Picazo ML, et al. Dress syndrome and acute tubulointerstitial nephritis after treatment with vancomycin and beta-lactams. Case report and literature review. *Nefrologia* 2012;32:685-7.
5. O'Meara P, Borici-Mazi R, Morton AR, Ellis AK. DRESS with delayed onset acute interstitial nephritis and profound refractory eosinophilia secondary to Vancomycin. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:16.
6. Savard S, Desmeules S, Riopel J, Agharazii M. Linezolid-associated acute interstitial nephritis and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Am J Kidney Dis* 2009;54:e17-20.
7. Shaaban H, Layne T, Guron G. A case of DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) with acute interstitial nephritis secondary to lenalidomide. *J Oncol Pharm Pract* 2013;20:302-4.
8. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol* 2005;64:155-8.

9. Kim DH, Koh YI. Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:216-21.
10. Ang CC, Wang YS, Yoosuff EL, Tay YK. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:219-27.
11. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693.e1-14.
12. Camous X, Calbo S, Picard D, Musette P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update on pathogenesis. *Curr Opin Immunol* 2012;24:730-5.
13. Liu HH. Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin. *Drug Saf* 2010;33:353-69.
14. Bertino J Jr, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin Ther* 2000;22:798-817.
15. Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1472-9.
16. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;77:956-61.
17. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006;55:1-8.
18. Nam YH, Park MR, Nam HJ, Lee SK, Kim KH, Roh MS, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome is not uncommon and shows better clinical outcome than generally recognised. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:19-24.
19. Ahn CM, Moon JH, Moon JG, Lee KM, Lee JH, Hong CS, et al. A case of cephalosporin-induced DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome with acute renal failure. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2005;25:69-72. Korean.