

## Moxifloxacin에 의한 급성전신발진 농포증(Acute Generalized Exanthematous Pustulosis) 1예

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

정윤정 · 김주희 · 박한정 · 성준모 · 이진우 · 최길순 · 박해심

### A Case of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Moxifloxacin

Yun-Jung Jung, Joo-Hee Kim, Han-Jung Park, Jun-Mo Sung, Jin-Woo Lee, Gil-Soon Choi and Hae-Sim Park

Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is an uncommon skin disease characterized by acute development of numerous, nonfollicular, sterile pustules on an erythematous background combined with fever and peripheral blood leukocytosis. It is caused by drugs in more than 90% of cases. We report the case of a 46-year-old woman with AGEP induced by moxifloxacin who underwent kidney transplantation. She developed a generalized pustular lesion

with high fever and leukocytosis 1 month after daily taking 400 mg of moxifloxacin. After discontinuation of moxifloxacin, her skin lesion gradually improved, and the same symptoms recurred after the challenge of moxifloxacin. To our knowledge, this is the first report of moxifloxacin-induced AGEP in Korea. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010;30:59-62)

**Key words:** Acute generalized exanthematous pustulosis, Moxifloxacin, Hypersensitivity

### 서론

급성전신발진 농포증(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)은 드문 피부 질환으로 전신에 작은 표재성 농포가 발생하고 흔히 발열과 호중구 증가증을 동반하며 급성으로 진행하지만 원인 약물을 중단하면 대개 15일 이내 병변이 호전된다.<sup>1)</sup> 정확한 발병 기전은 알려져 있지 않으며 약물이 가장 중요한 유발인자로 알려져 있다.<sup>2)</sup>

국내외 논문에서 다양한 약물에 의한 급성전신발진 농포증 증례 보고들이 있다.<sup>2)</sup> Moxifloxacin에 의한 경우는 국외 저널에서 최근에 1예가 보고되었으나<sup>19)</sup> 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. 최근 저자들은 신장 이식으로 인해 면역 억제 상태인 환자에서 moxifloxacin 복용 후 발생한 급성전신발진 농포증 환자를 경험하여 이를 보고한다.

책임저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지  
아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실  
우: 442-821  
Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154  
E-mail: hspark@ajou.ac.kr

투고일: 2009년 5월 15일, 심사일: 2009년 8월 5일  
게재확정일: 2009년 8월 18일

### 증례

**환자:** 박○○, 46세, 여자

**주소:** 농포성 발진, 발열

**현병력:** 내원 35일 전 폐결핵 및 왼쪽 족부 결핵성 농양을 진단 받고 표준 4제 요법으로 항결핵제를 유지하던 중 투약 일주일 후 시행한 혈액 검사에서 총 빌리루빈 2.2 mg/dL, AST 233 IU/L, ALT 47 IU/L으로 상승 소견 보여 rifampicin (리포텍스® 600 mg/day)에 의한 약물 이상 반응으로 진단하였으며, 내원 15일 전 isoniazid (유한지드® 300 mg), ethambutol (마이암부톨® 400 mg), moxifloxacin (아벨록스® 400 mg), streptomycin (스트렙토마이신® 750 mg)으로 변경하여 투약을 유지하였다. 내원 5일 전 얼굴에 발진이 발생하였고 이후 전신으로 진행하여 개인의원에서 peniramine 4 mg, dexamethasone 5 mg 근육주사 맞았으나 증상 호전 없고 농포성 발진이 전신에 발생하고 발열이 동반되어 내원하였다.

**과거력:** 10년 전 고혈압 진단 받았으며, 2006년 6월 만성 신장 기능 상실로 신장 이식 수술 후 면역 억제제인 cyclosporin 200 mg, mycophenolate sodium 1,440 mg, deflazacort 12 mg, amlodipine 5 mg 복용 중이었다. 내원 4주 전 rifampicin (리포텍스® 600 mg/day)에 의한 간기능 이상으로 약을 변경



**Fig. 1.** (A) Numerous non-follicular tiny pustules on erythematous papuloplaques were seen on the face and trunk. (B) Close up view of tiny pustules showed very superficial and confluent appearance.

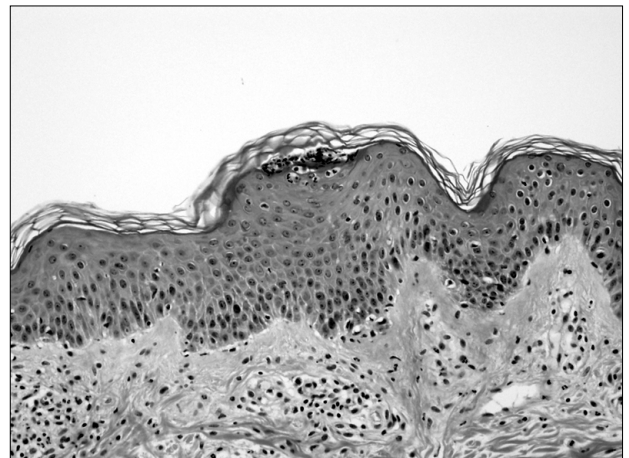
하였으며, 그 외 천식, 알레르기 비염 및 다른 약물에 대한 알레르기 과거력은 없었다.

**가족력:** 특이 병력이 없었다.

**사회력:** 흡연력과 음주력은 없었다.

**진찰 소견:** 내원 당시 혈압은 130/70 mmHg, 맥박수는 90 회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 38.4°C로 증가되어 있었으며 급성 병색 보였으나 의식은 명료하였다. 피부는 건조하였고 얼굴을 포함한 전신에 소양증을 동반한 농포성 발진이 다발성으로 관찰되었다(Fig. 1). 구강 점막의 미란과 입술 부위의 가피 형성 소견을 보였으나 인후두 부위의 발적은 없었고, 림프선 비대 소견은 보이지 않았다. 흉부 청진에서 이상 호흡음이나 심잡음은 들리지 않았고 복부 이학적 검사에서 특이 소견은 없었다. 사지에 부종은 없었고 왼쪽 발등과 정강이에 농양으로 절개한 흔적 있으며 소량의 농양이 관찰되었다. 신경학적 소견은 정상이었다.

**검사실 소견:** 말초혈액 검사에서 백혈구 18,400/uL (호중구 89%, 림프구 3%, 단핵구 5%, 호산구 2%), 혈색소 10.0 g/dL, 혈소판 285,000/uL였고, 혈액 화학 검사에서 간기능 수치는 정상이었고 크레아티닌이 3.1 mg/dL로 상승되어 있었으나 1개월 전과 유사한 결과였다. ESR 82 mm/hr, CRP 2.69 mg/dL로 상승되어 있었다. 면역 혈청 검사에서 혈청 총 IgE는 2.00 KU/L 이하였고 주요 흡입항원인 집먼지 진드기 두 종(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*)에 대한 특이 IgE 항체는 음성이었고 Immuno-CAP system (Phadia, Sweden)으로 측정된 페니실린, 암피실린에 대한 특이 IgE 항체치도 음성이었다. 소변 및 혈액 배양 검사에서 동정되는 균은 없었다. 단순 흉부 방사선 검사에서 심비대 소견 있었고 폐 실질은 결핵으로 인한 다수의 침윤이 관찰되고 양측 폐문 림프절 비



**Fig. 2.** Skin biopsy showed spongiform subcorneal pustules, and perivascular lymphocytic infiltrates with neutrophils and eosinophils in the upper dermis (hematoxylin and eosin stain ×100).

대 소견이 보였으나 이전과 차이는 없었다.

**병리조직학적 소견:** 배부의 발진 위 농포에서 시행한 조직 검사에서 표피에는 주로 호중구로 구성된 각질하 농포와 해면화가 관찰되었고 진피에는 일부 호중구와 호산구의 침윤이 관찰되어 급성전신발진 농포증에 합당한 소견을 보였다(Fig. 2).

**치료 및 경과:** 특징적인 형태의 전신 농포성 발진 및 발열, 호중구 증가증 있어 급성전신발진 농포증을 의심하였고 원인으로 환자가 복용 중이던 항고혈압제, 면역억제제, 항결핵제 등이 모두 가능성 있었으나 1개월 전 복용을 시작한 항결핵제에 의한 가능성이 가장 높아서 항결핵약제는 모두 중단하였다. 소양감 심해 항히스타민제를 투여하면서 경구 스테



Fig. 3. After oral challenge of 400 mg moxifloxacin, numerous non-follicular pustules reappeared on the arm.

로이드 하루 10 mg씩 복용하였다. 내원 8일째, 농포는 완전히 사라졌으며 홍반만 일부 남아있었다. 원인 약물을 확인하기 위해 결핵약을 하나씩 재투여하기로 하였다. Isoniazid (유한지드® 300 mg/day) 투여하고 이틀간 관찰하였으나 이상 소견은 관찰되지 않았다. 내원 10일째 moxifloxacin (아벨록스®) 200 mg 사용 후 이상 소견 없어 다음날 400 mg/day로 증량하였으며 투약 후 약 12시간 경에 목과 팔에 동일한 농포성 발진이 발생하여 원인 약물로 moxifloxacin이 강력하게 의심되었다(Fig. 3). Moxifloxacin 중단 후 병변은 점차 호전되었고 내원 13일째 Pyrazinamide (피라진아미드® 1.5 g/day)와 내원 25일째 Ethambutol (마이암부톨® 400 mg/day) 추가하였으나 이상 소견은 관찰되지 않았으며 내원 35일째 얼굴 부위에 약간의 발적만 남고 피부 병변은 완전히 호전되었다.

## 고 찰

급성전신발진 농포증은 매우 드문 질환으로 지난 수십년 동안 전신성 농포성 건선(pustular psoriasis von Zumbusch type)으로 분류되어 왔다. 1968년 Baker와 Ryan 등이 처음으로 이를 독립된 질환으로 기술하기 시작했고 1980년 Beyer에 의하여 현재와 같이 명명되었다.<sup>2,4)</sup> 급성전신발진 농포증은 전신에 발생하는 농포성 발진과 발열, 호중구 증가증이 특징으로 급성으로 나타나고 입원치료가 필요한 경우가 대부분이지만 15일 이내에 저절로 호전된다. 90% 이상에서 약물에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있으며, 특히  $\beta$ -lactam계나 macrolide계 항생제에 의한 경우가 대부분이지만<sup>1)</sup> 드물게 hydroxychloroquine, chloramphenicol, ibuprofen에 의한 경우도 보고된 바가 있다.<sup>12-14)</sup> 약물 이외 다른 원인으로는 바이러스 감염(enterovirus, adenovirus, hepatitis B virus, cytomegalovirus), 세균

감염, 거미 독 그리고 수은과의 접촉에 의한 과민반응에 의해서도 발생한다고 알려져 있다.<sup>1,5-7,15)</sup> 약제가 원인으로 추정되는 경우는 경구 유발 검사나 첩포 검사를 통해 원인을 판별할 수 있고 실제 임상에서는 주로 첩포 검사를 시행하게 된다.<sup>3)</sup> 병인 기전은 아직까지 명확하게 알려져 있지 않지만, 급성기 환자들의 피부에서 조직검사와 면역조직화학검사를 시행한 결과, 호중구가 각질층과 표피내로 다수 침윤하고, T세포가 표피하층과 혈관 주변 부위에 축적되며 이 외에도 진피층의 부종과 호산구의 침윤, 각질형성세포의 괴사도 관찰되었다.<sup>4)</sup> 2002년 Markus 등은 급성전신발진 농포증으로 진단된 환자 4명을 대상으로 첩포검사를 시행하고 48시간 후에 양성을 보인 병변에 대해 면역 화학 조직 검사를 시행하여 병변에 위치한 각질형성세포와 침윤된 다형핵 세포에서 호중구 주성 chemokine인 interleukin-8 (IL-8)이 증가되어 있음을 밝혀내었다. 또한 이 환자들의 혈액과 피부에서 분리한 약물 특이 T세포(drug-specific T cells)에서 CD4, CD8, T cell V $\beta$  receptor가 다양하게 발현되어 있음을 증명하였고, 약물 특이 T세포에서 IL-8이 유의하게 많이 생성되고 있음을 확인하였다.<sup>3)</sup> 이런 결과<sup>3)</sup>를 바탕으로 다음과 같은 가설이 제시되고 있다. 먼저, 약물이나 다른 원인 물질의 자극에 의해 약물 특이 T세포(drug specific T cell)가 활성화되고 증식하여 피부로 이동하고, 피부에서 CD4+ T cell은 호중구에 화학주성을 나타내는 IL-8, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), RANTES 등을 분비하며, CD8+ T cell은 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )을 생성하고 조직을 파괴시키게 된다. 이후 호중구가 이동하게 되는데, 이 때 혈관 내피세포에 adhesion molecule이 증가하여 호중구가 조직에 더 많이, 잘 침윤할 수 있게 도와주는 역할을 하게 된다. 이와 같은 현상은 IL-8의 농도와 비례하여 나타나며 그 외, IL-5, RANTES 등의 분비가 호산구 침윤을 용이하게 한다는 실험이 이를 뒷받침하고 있다.<sup>4,16-18)</sup>

1991년 Roujeau 등은 63명의 급성전신발진 농포증 환자를 분석하여 5가지 진단 기준을 제시하였다.<sup>8)</sup> 첫째 부종성 발진 위에 다수의 비모낭성 농포들이 광범위하게 발생하며, 둘째 병리조직학적으로 표피내 또는 각질하 농포와 함께 진피부종, 혈관염, 혈관주위 호산구 침윤, 국소 각질형성세포 괴사 소견이 보이고, 셋째 38°C 이상의 발열, 넷째 호중구 증가증( $7 \times 10^9/L$ )을 동반하며, 마지막 항목은 급성으로 진행하여 15일 이내에 농포가 소실되는 경과이다. 본 증례에서는 약물 중단 후 농포가 사라지기까지 총 25일이 소요되어 마지막 진단 기준을 제외한 4가지 기준을 만족하였다. 하지만 실질적으로 약물 중단 후 8일째 농포가 완전히 소실되었으며 이후 유발 검사로 다시 원인 약물 투여한 후 14일째 농포가 완전히 소실되어 진단기준 5가지를 모두 만족하였다고 볼 수 있

다.

본 증례에서 보고한 환자는 신장이식 수술이후 면역 억제제 복용하던 중 항결핵제 투약 4주 후부터 급성전신발진 농포증 발생하였으며 항결핵제 중단 후 증상이 호전되었다. 환자는 신장 이식 후 경구 스테로이드와 면역 억제제를 계속 복용해야 하는 상태로 원인 약물을 확인하기 위한 첩포검사는 시행하기 어려워 유발 검사 시행하였으며 moxifloxacin이 유발약제임을 증명하였다. Moxifloxacin 이외에 항결핵제 복용 후에는 다른 부작용이 나타나지 않았으며 피부병변은 1개월에 걸쳐 호전되었다.

퀴놀론계 항생제에 의해 급성전신발진 농포증이 발생하여로는 norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin<sup>9-11)</sup>에 의한 경우가 이미 보고된 바 있었으나 moxifloxacin에 의한 경우는 국내에서는 첫 번째 증례이다. 이는 moxifloxacin이 다른 퀴놀론계 항생제보다 비교적 최근에 개발된 약물로 환자들에게 감작될 기회가 적었기 때문이었을 것으로 추측되며 향후 처방이 증가함에 따라 가능성 있는 약제로 고려해야 하겠다.

**결 론**

저자들은 신장이식 수술을 한 환자에서 항결핵제로 moxifloxacin 사용 후 발생한 급성 전신발진 농포증 1예를 경험하고, 경구 유발검사를 통해 원인 약물을 규명하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**참 고 문 헌**

- 1) Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases). *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:37-48
- 2) Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-9
- 3) Markus B, Urs CS, Simone S, Jan PH, Gabriela S, Andreas B, et al. T-cell involvement in drug induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001;107:1433-41
- 4) Markus B, Werner JP. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;

- 2:325-31
- 5) Rouchouse B, Bonnefoy M, Pallot B, Jacquelin L, Dimoux-Dime G, Claudy AL. Acute generalized exanthematous pustular dermatitis and viral infection. *Dermatologica* 1986;173:180
- 6) Naides SJ, Piette W, Veach LA, Argenyi Z. Human parvovirus B19-induced vesiculopustular skin eruption. *Am J Med* 1988; 84:968
- 7) Feio AB, Apetato M, Costa MM, Sa J, Alcantara J. Acute generalized exanthematous pustulosis due to Coxsackie B4 virus. *Acta Med Port* 1997;10:487
- 8) Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-8
- 9) Shelley ED, Shelley WB. The subcorneal pustular drug eruption: an example induced by norfloxacin. *Cutis* 1988;42:24
- 10) Tsuda S, Kato K, Karashima T, Inou Y, Sasai Y. Toxic pustuloderma induced by ofloxacin. *Acta Derm Venereol* 1993; 73:382
- 11) Hausermann P, Scherer K, Weber M, Bircher AJ. Ciprofloxacin-induced acute generalized exanthematous pustulosis mimicking bullous drug eruption confirmed by a positive patch test. *Dermatology* 2005;211:277-80
- 12) Park MY, Kang HY. Acute generalized exanthematous pustulosis after ingestion of lacquer chicken. *Ann Dermatol* 2008;20:209-11
- 13) Choi JH, Sim HS, Jung Y, Lee SK. A case of acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine. *Korean J Dermatol* 2008;46:138-40
- 14) Kim KH, Lee SY, Kim EH, Park JS. A case of acute generalized exanthematous pustulosis. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2006;16: 66-70
- 15) Makris M, Spanoudaki N, Giannoula F, Chliva C, Antoniadou A, Kalogeromitros D. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) triggered by a spider bite. *Allergol Int* 2009;25:58
- 16) Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93
- 17) Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002;57:884-93
- 18) Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-60
- 19) Feldmann R, Schierl M, Sator PG, Breier F, Steiner A. Acute generalized exanthematous pustulosis following oral treatment with moxifloxacin. *Eur J Dermatol* 2009;19:170-1