

# Phenytoin에 의해 조기 발생한 단독적인 혈소판 감소증 1례

## A Case of Phenytoin-Induced Early Onset Isolated Thrombocytopenia

윤영훈 · 문경래 · 노영일

Young Hun Yoon, M.D., Kyung Rye Moon, M.D. and Young Il Rho, M.D.

### ABSTRACT

Phenytoin is useful medication in patients with seizure disorders. Hematologic side effects of phenytoin treatment are rare. Especially, isolated thrombocytopenia is very rare. This condition is presumably the result of an immune-mediated process caused by antiplatelet antibodies induced by a drug as a hapten. Thrombocytopenia as a side effect of the phenytoin treatment usually has been reported in adults. It generally occurs at 2 to 4 weeks after initiation of therapy and resolved at 2 to 28 days after discontinuation of the phenytoin. In our case, the thrombocytopenia developed on the 2nd day of therapy and resolved on the 4th day after discontinuation of the phenytoin. We report a 3-year-old girl who developed reversible thrombocytopenia during the phenytoin treatment. (*J Korean Epilep Soc* 6 : 77-79, 2002)

**KEY WORDS** : Phenytoin · Thrombocytopenia.

## 서론

Phenytoin은 1938년부터 경련의 치료제와 중추 신경계의 종양이나 두부 손상 환자의 경련 예방을 위해서 흔히 사용되는 약제이다. Phenytoin의 혈액학적 부작용으로 림프절 병증, 거대적아구성 빈혈, 무과립구증, 재생불량성 빈혈, 백혈구감소증 등이 드물게 보고되고 있다.<sup>1)</sup> Phenytoin에 의한 혈소판 감소증은 아주 드물게 생명을 위협할 수 있는 질환으로 열, 발진, 호산구 과다증, 림프절병증과 같은 과민성 반응을 동반할 수 있다.<sup>2)3)</sup> 기존보고에 의하면<sup>4-9)</sup> 다른 약물과 병용 투여한 경우에 발생하였으며, 대부분의 발생 시기는 약물 투여 후 2~4주경 이었고, 약물 중단 후 2~28일 사이에 혈소판 수가 회복되었다.

저자들은 전신 강직-간대 발작 치료를 위해 3세 1개월된 여아에서 phenytoin 부하량을 단독 투여 후 2병일에 혈소판 감소가 발생하고 약물 중단 후 4병일에 완전히 회복된 혈소판 감소증 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증례

3세 1개월 된 여아가 입원 2시간 전부터 전신 강직-간대 발작이 발생하여 개인병원 경유 전원되었다. 입양아로 출생력은 알 수 없었고, 과거력상 7개월 전부터 주로 밤에 간헐적으로 강직-간대 발작이 나타났으며, 4개월 전부터 오른쪽 손의 국소 경련이 있어 carbamazepine을 복용하였다. 이학적 소견에서 입원당시 체온은 36.7°C, 맥박수는 144회/분, 호흡수는 32회/분 이었고, 체중 15 kg(50-75백분위수), 신장 97 cm(50-75백분위수), 두위 47 cm(10-25백분위수)이 었다. 의식은 기면 상태였다. 흉부 소견에서 심잡음 및 이상 호흡음은 청취되지 않았다. 복부 소견에서도 복부 팽만은 없었으며 정상적인 장음이 청취되었다. 검사 소견은 입원 당시 말초 혈액 검사에서 혈색소 13.3 gm/dL, 헤마토크리트 40.0%, 백혈구 30,200/mm<sup>3</sup>(중성구 67.2%, 림프구 24.1%, 단핵구 4.4%), 혈소판은 154,000/ $\mu$ L이었다. 혈청 생화학검사서 총 단백질 6.77 g/dL, 알부민 4.38 g/dL, AST 33.3 IU/L ALT 28.7 IU/L, alkaline phosphatase 264 U/L 이었고, 혈당은 139 mg/L이었다. 혈청 전해질은 Na 144 mEq/L, K 3.1 mEq/L이었다. 혈청 반응 단백질은 음성이었다. 3병일째(phenytoin 투여 2일 후) 말초 혈액검사서 혈색소 11.4 g/dL, 헤마토크리트 31.7%, 백혈구 4,540/mm<sup>3</sup>(중성구 28.7%, 림프구 53.6%, 단핵구 6.9%), 혈소판 61,000/ $\mu$ L이었으며, PT 11.4 sec, aPTT

조선대학교 의과대학 소아과학교실  
 Department of Pediatrics, Collage of Medicine, Chosun University,  
 Gwang-ju, Korea  
 교신저자 : 노영일, 501-717 광주광역시 동구 서석동 588번지  
 TEL : (062) 220-3040 · FAX : (062) 227-2904  
 E-mail : ryoung@mail.chosun.ac.kr

Table 1. Hematologic findings

	Admission day	2days after phenytoin start	2days after phenytoin stop	4days after phenytoin stop
Hb (g/dL)	13.3	11.4	11.6	11.6
Hct (%)	40.0	31.7	35.3	36.5
Platelet ( $\mu$ L)	154,000	61,000	81,000	133,000
WBC (/mm <sup>3</sup> )	30,200	4,540	6,200	7,280
PT/aPTT (sec)		11.4/34.2		

34.2 sec, FDP test, D-dimer test 모두 음성이고, fibrinogen 250 mg/dL, anti-thrombin III 27.3 mg/dL으로 정상 범위였다. Phenytoin 투여 46시간 후 측정된 혈중 농도는 14.5  $\mu$ g/mL 유지하고 있었다. 5병일째 (phenytoin 끊은 지 2일 후) 혈색소 11.6 g/dL, 헤마토크리트 35.3%, 백혈구 6,200/mm<sup>3</sup>, 혈소판 81,000/ $\mu$ L이었다. 7병일째 (phenytoin 끊은 지 4일 후) 혈색소 11.6 g/dL, 헤마토크리트 36.5%, 백혈구 7,280/mm<sup>3</sup>, 혈소판 133,000/ $\mu$ L이었다(Table 1).

치료 및 경과: 입원 당시 경련증상 지속되어 phenytoin을 부하량으로 225 mg (15 mg/kg)을 투여하여 경련은 조절되었다. 부하량 투여하고 12시간 후에 유지량으로 22 mg (1.5mg/kg)을 정맥주사 하였다. 입원 3병일에 검사한 말초 혈액검사에서 혈소판 수가 61,000/ $\mu$ L으로 떨어져 phenytoin을 중단하고 topiramate 50 mg를 경구로 투여하였다. 입원 5병일에 검사한 혈소판 수가 81,000/ $\mu$ L, 7일 병에 혈소판 수가 133,000/ $\mu$ L까지 상승하고 경련 증상 보이지 않아 퇴원하였다. 현재 환아는 양호한 상태로 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

Phenytoin에 의한 거대적아구성 빈혈, 림프절병증, 무과립증, 재생불량성 빈혈, 백혈구 감소증은 1962년부터 보고된 잘 알려진 혈액학적인 부작용들이나 단독적인 혈소판 감소증에 대한 보고는 매우 드물다.<sup>10)</sup> 성인에서는 몇몇 보고가 있었으나 15세 이하에서는 거의 알려져 있지 않다.<sup>3)15)</sup> 혈소판 감소증은 많은 약물에 의해서 발생하는 부작용으로 생명을 위협할 수 있다. 이러한 현상은 약물이 합텐(hapten)으로 작용하여 항혈소판 항체가 형성되고 면역 매개성 혈소판 파괴나 혈소판에 직접 독성으로 작용하여 파괴하거나, 또는 골수의 억제 때문에 일어난다.<sup>11)12)</sup> Phenytoin에 의한 항혈소판 항체의 형성은 chromium-labeled 혈소판을 사용한 이전의 연구에 의해서 밝혀졌다.<sup>2)</sup> 대부분에서 면역 매개성 혈소판 감소증은 자반성 반점이나 타박상과 같은 출혈 증상과 동반되어 급격히 발생한다.<sup>13)</sup> 비록 phenytoin

이 골수를 직접 억제하는 기전이 있지만 이전의 보고에 의하면 phenytoin의 에폭시드(epoxide) 대사산물이 혈소판의 세포벽에 부착할 수 있는 항 혈소판 항체를 형성하고 이것에 의해서 혈소판이 파괴된다고 한다.<sup>8)9)14)</sup>

Fincham 등<sup>3)</sup>은 8세의 환아에서 뇌염 후 발생한 간질 발작을 조절하기 위해 phenytoin 치료 후 다른 혈액학적 이상 소견은 보이지 않고 심한 혈소판 감소성 자반이 발생한 1례를 보고하였다. 혈소판 수는 5,000/ $\mu$ L 이었으며 간-비장 스캔, 말초혈액도말검사, 골수검사, 혈소판 결합 면역 글로블린, 바이러스 역기는 모두 정상 이었다. 혈소판 응집 검사, 혈병용축억제검사(inhibition of clot retraction), <sup>51</sup>Cr 혈소판 용혈 검사에서 음성 소견을 보였다. 혈소판 감소 소견은 phenytoin을 중단한 지 1주일 후에 회복되었다.

John 등<sup>15)</sup>은 또 다른 증례를 보고하였다. Dandy-Walker 증후군과 뇌실복강내 단락술을 시행했던 2세의 여아에서 phenytoin투여 후 자반증, 반상출혈, 잇몸 출혈, 비출혈의 증상 없이 혈소판 수가 14,000/ $\mu$ L 까지 떨어진 1례를 보고하였다. 출혈 증상이 보이지 않아 면역 글로블린이나 혈소판 수혈은 하지 않았으며 혈소판 감소 소견은 phenytoin을 끊은 지 5일 후 126,000/ $\mu$ L까지 회복되었다.

Phenytoin에 의한 혈소판 감소증은 비록 잠복기가 수년인 경우도 있으나 대부분의 경우 약물 투여 후 2~4주 내에 나타나고 약물 중단 후 2일에서 28일 사이에 혈소판의 수가 회복된다.<sup>9)</sup> 혈소판수가 회복되는 시기는 혈액에서 phenytoin과 에폭시드 대사산물이 제거되는 시기와 관련이 있다.<sup>15)</sup>

본 증례의 경우 부분 발작으로 치료받던 중 간질 증첩증 증상을 보여 phenytoin 투여 하였으며, 투여 후 2병일에 다른 출혈증상은 보이지 않고 혈소판수가 61,000/ $\mu$ L까지 감소하였다. 혈소판 감소증에 따른 다른 증상은 보이지 않았으며 감염 소견이나 범발성 혈관 내 응고 증후군 소견은 보이지 않아 면역 글로블린이나 혈소판 수혈은 시행하지 않았다. 혈소판 감소 소견은 phenytoin 중단 후 2일째에 81,000/ $\mu$ L까지 상승하고 4일째에 133,000/ $\mu$ L까지 상승하였다.

대부분의 경우에서 phenytoin에 의한 혈소판 감소증 보

고에서는 dexamethasone이나 cimetidine을 병용 투여하였다. Cimetidine은 phenytoin의 혈중 농도를 13~60%까지 증가시키며,<sup>10,8)</sup> 이러한 상호작용이 혈소판 감소증에 미치는 영향은 알려져 있지 않으나, cimetidine 또는 dexamethasone이 phenytoin의 혈소판 파괴 기전인 에폭시드 대사산물을 증가시켜 혈소판 감소증을 더욱 더 조장시킨다.<sup>11)</sup> 본 증례의 경우에는 cimetidine이나 dexamethasone의 사용 없이 phenytoin 단독 사용에 의해 혈소판 감소증이 발생하였다.

약물에 의한 혈소판 감소증은 약물을 중단하게 되면 급격히 정상으로 회복하고 골수는 많은 수의 거대핵 세포로 채워지게 되어 심한 출혈이 발생하지 않는 한 혈소판 수혈을 하지 않는다.<sup>7)11)</sup> 본 증례의 경우 환자가 다른 증상없이 phenytoin에 의한 혈소판 감소증이 강력히 의심되고 phenytoin 중단 후 급격히 혈소판 수가 회복되어 골수 조직 검사 등의 검사는 시행하지 않았다.

결론적으로 혈소판 감소증은 드문 질환이지만 소아에서 발생시 매우 위험할 수 있다. 따라서 phenytoin 투여 후에 혈소판 수의 감소가 보일 때는 phenytoin에 의한 가능성을 고려하여 phenytoin을 중단하여야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

저자들은 3세 1개월된 간질 증첩증 환자에서 phenytoin 단독 투여 2일 후에 단독적인 혈소판 감소증을 보이고 phenytoin 중단 후 4일 후에 완전히 혈소판 수가 회복된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어** : Phenytoin · 혈소판 감소증.

- 논문접수일 : 2002년 8월 29일
- 심사통과일 : 2002년 11월 21일

## REFERENCES

- 1) Pisciotto AV, Woodbury DM, Penry JK, Pippenger CE. Phenytoin: hematological toxicity. Antiepileptic drugs. 2nd ed. New York: Raven Press 1982;93:151-2.
- 2) Cimo PL, Pisciotto AV, Desai RG, Pino JL, Aster RH. Detection of drug-dependent antibodies by the <sup>51</sup>Cr platelet lysis test: Documentation of immune thrombocytopenia induced by diphenylhydantoin, diazepam and sulfisoxazole. *Am J Hematol* 1977;2:65-72.
- 3) Fincham RW, Hamilton HE, Schottelius DD. Late onset thrombocytopenia with phenytoin therapy. *Ann Neurol* 1979;6:370.
- 4) Algozzine GJ, Stewart RB, Springer PK. Decreased clearance of phenytoin with cimetidine. *Ann Intern Med* 1981;95:244-5.
- 5) Hetzel DJ, Bochner F, Hallpike JF, Shearman DJC, Hann CS. Cimetidine interaction with phenytoin. *Br Med J* 1981;282:1512.
- 6) Neuvonen PJ, Tokola RA, Kaste M. Cimetidine phenytoin interaction: Effect on serum phenytoin concentration and antipyrine test. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;21:215-20.
- 7) Wong YY, Lichter T, Brown FD. Severe thrombocytopenia associated with phenytoin and cimetidine therapy. *Surg Neurol* 1985;23:169-72.
- 8) Yue CP, Mann KS, Chan KH. Severe thrombocytopenia due to combined cimetidine and phenytoin therapy. *Neurosurgery* 1987;20:963-5.
- 9) Holter CD, Reisner-keller LA. Phenytoin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 1997;31:435-7.
- 10) Weintraub RM, Pecher L, Alexander B. Rapid diagnosis of drug-induced thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1962;180:130-4.
- 11) Miescher PA, Graf J. Drug-induced thrombocytopenia. *Clin Hematol* 1980;9:505-19.
- 12) Kelton JG, Meltzer D, Moore J, et al. Drug-induced thrombocytopenia is associated with increased binding of IgG to platelets both in vivo and in vitro. *Blood* 1981;5:524-9.
- 13) Moss RA. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1980;9:439-46.
- 14) Arbiser JL, Goldstein AM, Gordon D. Thrombocytopenia following administration of phenytoin therapy, dexamethasone and cimetidine: A case report and a potential mechanism. *J Int Med* 1993;234:91-4.
- 15) Pellock JM, Alchan FK, Russell EC. Phenytoin-associated thrombocytopenia in a toddler. *J Child Neurol* 1999;14:130-1.