

## 약물에 의한 중증 피부반응

<sup>1</sup>서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역연구소, <sup>2</sup>서울특별시 보라매병원 내과,  
<sup>3</sup>대한천식알레르기학회 약물알레르기워크그룹, <sup>4</sup>중앙대학교 의과대학 내과학교실,  
<sup>5</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, <sup>6</sup>서울대학교병원 지역약품안전센터

양민석<sup>1,2,3</sup> · 정재우<sup>3,4</sup> · 강혜련<sup>1,3,5,6</sup>

## Severe Cutaneous Adverse Reaction

Min Suk Yang<sup>1,2,3</sup>, Jae Woo Jung<sup>3,4</sup>, and Hye-Ryun Kang<sup>1,3,5,6</sup>

<sup>1</sup>Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center;

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government - Seoul National University Boramae Medical Center;

<sup>3</sup>Drug Allergy Workgroup of the Korean Academy of Asthma Allergy and Clinical Immunology;

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine;

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine;

<sup>6</sup>Seoul National University Hospital Regional Pharmacovigilance Center, Seoul, Korea

Severe adverse cutaneous reactions (SCARs) include Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Although recent advances in pharmacogenomics have revealed the association between specific human leukocyte antigens (HLAs) and certain drug-induced SCARs, such associations were found in a limited number of drug-associated SCARs and are not sufficient to explain many other drug-related SCARs. After introducing research on the HLA-restricted T cell response, the role of the T cell receptor in drug binding was emphasized and a new concept called “pharmacological interactions of drug with immune receptors” has been conceptualized over recent decades. Currently, many international and domestic collaborative consortia have been formed and should enable the phenotypic standardization of SCARs at the earliest practicable time to provide valuable insights into its pathogenesis and to find an ideal method to prevent patients from developing SCARs. (Korean J Med 2014;87:665-674)

**Keywords:** Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis; Drug hypersensitivity syndrome

### 서 론

현대 의학의 발달로 질병의 치료 혹은 증상의 경감을 위

해 수많은 약들이 사용되고 있다. 약물이 우리 몸에 들어가면 약리학적 효과를 나타낼 수용체에 결합하거나 그 외 다양한 기전으로 치료효과를 나타낸다. 그러나 모든 약물은 우리

Correspondence to Hye-Ryun Kang, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-748-0820, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Table 1. Comparison of the diagnostic criteria of the RegiSCAR group and Japanese consensus group**

RegiSCAR group (≥ 4 criteria)	Japanese consensus group (≥ 5 criteria)
- Hospitalization	1. Maculopapular eruption developing > 3 wk after starting treatment with certain drugs
- Reaction suspected to be drug related with an	2. Prolonged clinical symptoms after discontinuing the causative drug
1. Acute skin rash	3. Lymphadenopathy > 2 cm in diameter
2. Fever > 38°C	4. Fever (> 38°C)
3. Lymphadenopathy at at least two sites	5. Leukocytosis (> 10 × 10 <sup>9</sup> /L)
4. Involvement of at least one internal organ	- Atypical lymphocytosis (> 5%)
5. One of the following blood count abnormalities	- Eosinophilia (> 1,500/μL)
- Eosinophilia > 10% or > 700/μL	6. Hepatitis (ALT > 100 U/L) <sup>a</sup>
- Lymphocytes or lymphocytopenia	7. HHV-6 reactivation
- Thrombocytopenia	
At least three of the five criteria should be present for DRESS.	Typical drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is defined by the presence of all seven criteria described above. Atypical DIHS is defined by the presence of five of the criteria described above.

DRESS, drug reaction (or rash) with eosinophilia and systemic symptoms; ALT, alanine transaminase; HHV, human herpes virus.

<sup>a</sup>This can be replaced by other organ involvement, such as renal involvement.

가 원하는 치료효과뿐만 아니라, 투여 전에 의도하거나 원하지 않았던 ‘약물유해반응(adverse drug reaction)’을 유발할 수 있다.

약물유해반응은 다양한 장기에서 여러 가지 증상으로 나타날 수 있는데, 그 중 피부 증상은 쉽게 인지되며, 실제로 부작용 보고 중 다수를 차지한다. 피부에 유해반응이 생길 경우, 각기 다른 중증도와 경과를 보이지만 제대로 감별하는 것이 쉽지 않는데, 특히 초기에 심각한 반응을 감별하지 못할 경우 환자가 치명적인 경과로 진행되는 ‘중증피부유해반응(severe cutaneous adverse reaction, SCAR)’의 경우 의사와 환자 모두에게 매우 불행한 결과를 초래하게 된다. 따라서 임상자들은 피부에 유해반응이 생겼을 때 SCAR의 초기 증상인지 감별할 수 있는 지식과 함께 SCAR에 대한 초기 대응 방법을 평상시에 숙지하고 있어야 하겠다.

중증약물유해반응에 속하는 약물에 의한 과민반응은 ‘스티븐스존슨 증후군(Steven-Johnson syndrome, SJS)’, ‘독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN)’, ‘약물과민반응 증후군(drug hypersensitivity syndrome)’이 대표적이다. 약물과민반응 증후군은 최근 ‘호산구증가와 전신반응을 동반한 약발진(drug reaction [or rash] with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)’으로 불리는 경우가 많으며, 일본에서는 drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS)이라고 명명하고 보다 세분화된 진단 기준을 적용하고 있다(Table 1). 전신에 농포가 생기는 급성 전신 발진성 농포증(acute generalized

exanthematous pustulosis, AGEP)을 SCAR에 포함시키기도 하지만, AGEP는 임상 경과가 상대적으로 양호한 편이어서 이번에는 SJS/TEN과 DRESS에 대해서만 다루도록 하겠다.

## 임상 양상

SCAR는 임상 증상뿐 아니라 원인약물, 예후 및 치료에서 차이가 있을 수 있으므로 초기에 진단하는 것이 무엇보다도 중요하다. 약물 투약력과 정확한 증상 발생 시점을 파악하고, 신체적 검진을 통해 피부 및 점막 침범 상태를 확인하며, 감별진단에 도움이 되는 적절한 검사들을 시행한다. 필요한 경우 피부조직 검사를 시행하여 감별진단에 도움을 얻을 수 있다. SCAR는 지연성 과민반응으로 원인약물을 찾아내어 즉시 중단하는 것이 향후 환자의 경과에 가장 중요하다. 그러나 급성기에 원인약물을 확인할 수 있는 검사법이 없기 때문에 주로 약물 투약력과 증상 발생시점의 시간적 연관성에 따른 임상적 추정이 가장 중요하다. 특히 SCAR를 상대적으로 잘 일으킨다고 알려진 약제가 투여되었는지 파악하여 약물 투여시점과 발생시점 간의 시간적 순서가 합당할 경우 즉각 중단하여야 한다.

## SJS와 TEN

SJS는 1922년 급성 점막피부 증후군이라는 이름으로 처음 문헌에 기술되었으며, 1956년에는 스코틀랜드의 피부과 의

사인 Lyell이 처음으로 TEN라는 용어를 사용하였다[1]. SJS와 TEN은 피부에 나타나는 지연성 약물과민반응으로 피부 반점과 함께 기저층의 손상으로 특징적인 표피 분리(epidermal detachment)가 나타나 수포나 광범위한 피부박리가 나타난다. 피부와 함께 점막 침범이 흔히 나타나는데, 주로 입술, 구강, 결막, 성기의 점막 침범이 흔히 관찰된다. SJS와 TEN은 기본적으로 동일한 병태생리를 가지는 질환으로 보는데, 체표면적을 기준으로 피부박리가 10% 미만이면 SJS, 30% 이상이면 TEN으로 진단한다. 피부박리가 10-30%인 경우에는 SJS-TEN 중첩반응(overlap SJS-TEN)으로 구분한다[2].

SJS나 TEN은 원인약물을 투여하고 수일에서 4주 사이에 피부 이상소견이 나타난다. 보통 피부증상이 나타나기 수 시간-수일 전 전구증상이 나타나는데 발열, 권태감, 눈이나 목의 불편감으로 시작하기 때문에 환자들뿐만 아니라 의사들도 이 시기에는 감기증상이라고 생각하고 약물반응 가능성을 간과하여 원인약물을 중단하지 않아 이후 경과를 더욱 악화시킨다[1]. 이런 비특이적 전신증상이 나타난 후 피부에 반점이 나타나는데, 일반적으로 나타나는 약발진이 연어색(salmon color)이나 비교적 밝은 홍반으로 나타나는데 반해, SJS나 TEN에서 나타나는 반점은 보다 색깔이 짙은 홍반이나 자색반으로 나타나는 경우가 많다. 시간이 경과하면서 이런 반점들은 개수가 증가하면서 서로 뭉침(coalescence) 현상을 보이게 된다. 표피 박리가 진행되면 육안적으로 수포가 관찰되며, 또한 병변을 손가락으로 약간 압력을 주어 밀면 수포 주위도 표피가 진피와 분리되어 밀려나가는 니콜스키 징후(Nikolsky sign)가 나타나게 된다. 이러한 수포성 병변에서 나타나는 반점은 보통 약발진이 가려움증을 동반하는 것과 달리 통증을 수반한다는 것이 차이점이다. 병변은 국소적으로 나타나기보다는 대칭적으로 나타나며 주로 얼굴, 흉부에 생겨 이외의 부위로 번져 나가는 양상을 보이는데, 두피는 보통 침범하지 않는다[3]. 표피 탈락의 경우 주로 병변이 시작되고 수일 내에 박리가 시작되는데, 전격성으로 진행되는 TEN의 경우에는 수 시간 내에 전신 피부가 박리된 사례도 보고되는 등 진행 양상은 매우 다양하다[4].

SJS는 과거 다형 홍반(erythema multiforme, EM)의 진행된 형태로 여겼으나 EM은 약물보다는 감염 등 다른 원인에 의해 생기는 경우가 더 많으며, 약물에 의한 경우라 하더라도 EM이 진행되어 SJS로 진행되는 것은 아니어서 현재는 별개의 질환으로 보고 있다[5]. SJS나 TEN에서 특징적으로 볼 수

있는 병변으로 과녁형 병변(target lesion)을 꼽을 수 있는데, 과녁형 병변은 정형 병변(typical target)과 비정형 병변(atypical target, targetoid lesion)으로 구분할 수 있다[2]. 정형 병변은 경계가 명확하게 구분되며, 3개 이상의 구분되는 고리(ring)를 관찰할 수 있다. 이에 반해 비정형 병변은 주위와 경계가 불분명하고 고리는 2개로 이루어져 있는데, 병변 중앙이 주위보다 약간 융기된 양상(raised atypical target)으로 나타나는 것과 병변이 반점처럼 편평하면서 중앙에 수포가 있는 경우(flat atypical target)가 있다. EM에서는 정형 병변과 중앙이 융기된 양상으로 나타나는 비정형 병변이 일반적이며, 이에 반해 SJS에서는 납작한 형태의 비정형 병변이 관찰된다. 물론 이러한 과녁형 병변 외에 홍반에 수포가 동반되는 경우(blister on macule)도 종종 관찰되고, TEN에서는 개별 반점이나 수포 없이 피부박리로 나타나기도 한다. SJS와 TEN의 피부병변은 대부분 흉터 없이 회복되지만, 염증 후 반응(post-inflammatory reaction)의 결과로 피부 색깔이 어두워지거나 열어진 상태(hyper- or hypopigmentation)가 수년간 지속될 수 있고, 손발톱의 성장 장애나 탈락이 동반되기도 한다.

SJS와 TEN은 피부병변과 함께 점막병변이 나타나는 것이 특징적으로 전체 환자의 90%에서 한 개 이상의 점막의 이상 소견이 발견된다[1]. 가장 빈번하게 침범하는 것은 구강점막으로 통증과 출혈이 동반되어 입술이 검붉게 보이게 된다. 그 다음으로 빈번하게 침범하는 점막은 안점막으로 환자의 80%에서 이상 소견이 관찰된다. 주로 화농성 분비물을 동반한 심한 결막염으로 나타나며, 각막 궤양, 전방 포도막염, 전체안구염(panophthalmitis)이 생길 수 있고, 안검 점막의 염증으로 인해 눈꺼풀염(blepharitis)이 심해지면 구결막과 검결막이 붙는 검구유착(symblepharon)이 합병증으로 생길 수 있다[6]. 또한 홍채가 각막이나 렌즈에 들러붙는 유착(synechiae)이 발생하면 실명에 이를 수 있다. 비노생식기 점막도 2/3에서 침범되는데 요도염, 생식기 미란, 외음순 혹은 질점막의 유착이 생길 수 있다. 흔하지는 않으나 호흡기점막이 침범되면 호흡곤란, 저산소증, 기관기관지염(tracheobronchitis), 폐부종, 폐쇄기관지염(bronchiolitis obliterans)이 나타날 수 있는데, 호흡기를 침범한 경우 예후가 불량하므로 주의를 기울여야 한다[7].

보통 발열, 점막침범, 피부탈락이 진행되는 8-12일간의 급성기를 거친 후 재생피화(re-epithelization)가 시작된다. 상피가 재생되는 기간은 차이가 있으나 보통 2-4주 정도 걸린다[1].

**Table 2. Scoring system for classifying DRESS of RegiSCAR**

Score		-1	0	1	2
1. Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$		No/U			
2. Enlarged LN (> 1 cm, at least two sites)			No/U	Yes	
3. Eosinophilia (0-2)	Eosinophilis Eosinophils, if WBC < $4.0 \times 10^9/\text{L}$		No/U No/U	$0.7\text{-}1.499 \times 10^9/\text{L}$ 10-19.9%	$\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ $\geq 20\%$
4. Atypical lymphocytes					
5. Skin involvement (-2-2)	Skin rash extent (%body surface area) Skin rash suggesting DRESS Biopsy suggesting DRESS		No No	No/U U Yes/U	> 50% Yes
6. Organ involvement (0-2)	Liver Kidney Lung Muscle/Heart Pancreas Other organ		No/U No/U No/U No/U No/U No/U	Yes Yes Yes Yes Yes Yes	
7. Resolution $\geq 15$ day (-1-0)		No/U	Yes		
8. Evaluation of other potential causes (0-1)	Antinuclear antibody Blood culture Serology for HAV/HBV/HCV Chlamydia/mycoplasma If non positive and $\geq 3$ of above negative			Yes	

From Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Br J Dermatol 2007;156:609-611. [14]

DRESS, drug reaction (or rash) with eosinophilia and systemic symptoms; U, unknown; LN, lymph node; WBC, white blood cell; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.

SJS와 TEN은 피부소견 외에 다양한 이상 소견이 동반될 수 있다. 발열은 초기 과민반응의 증상으로 나타나는데, 이후 피부장벽 손상으로 인해 감염이 촉발되면서 장기간 지속될 수 있다. 혈액학적 이상이 흔히 나타나는데 빈혈(83%), 백혈구 감소(48%), 혈소판 감소(25%)가 관찰된다. 간기능 이상(46%)도 빈번하게 동반되며, 신기능 이상이나 호산구 증가(10%), 비정형 림프구증(10%)과 같은 DRESS에서 흔히 관찰되는 이상 소견들이 관찰되기도 한다[8].

환자의 예후는 광범위한 피부박리가 있는 경우 일반적으로 좋지 않은 것으로 알려져 있으며, 피부 박리의 정도, 나이, 기저질환 등에 의해 영향을 받는다. SJS, TEN의 중증도를 평가하기 위해서 SCORE of TEN (SCORTEN)이라는 기준을 만들어 사용하고 있다(Table 2). SJS와 TEN은 경과 중에 패혈증, 위장관 출혈, 폐색전증, 심근경색의 합병증으로 사망에 이를 수 있으며, SJS의 경우 1-5%, TEN의 경우 25-38%까지 사망률이 보고되어 있다[9].

## DRESS

DRESS는 피부 발진과 더불어 내부장기 침범소견, 호산구 증가, 림프절 병증(lymphadenopathy), 고열 등 전신반응이 함께 나타나는 지연형 약물과민반응이다[10]. DRESS는 일반적인 SJS, TEN과 구분되는 몇 가지 특징들이 있다[11]. 첫째, 잠복기가 2주-2달 정도로 상대적으로 길다. 둘째, 약물을 중단하고 급성경과가 지난 후에 다시 재악화(relapse)되는 양상이 자주 관찰된다. 셋째, 인간 헤르페스 바이러스(human herpes virus, HHV)나 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV), Epstein-Barr 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV) 잠복 감염의 재활성화와 연관성을 가진다.

DRESS 환자들도 SJS, TEN과 마찬가지로 피부증상이 나타나기 전에 전구증상을 경험한다. 보통 피부에 발진이 생기기 1-2일 전에  $38^{\circ}\text{C}$  이상의 고열과 함께, 권태감이 나타나며, 뒤이어 피부 발진과 림프절 병증, 호산구 증가, 간기능 혹은 신기능 이상 등이 나타난다. 피부 발진은 일반적인 약

발진에서 흔히 관찰되는 가려움증을 동반한 반구진성 발진 양상으로 나타나며 진행하면서 반구진이 융합하면 홍피증(erythroderma) 양상으로 이행된다[12]. 피부병변이 안면을 침범한 경우 특히 안구 주위의 심한 부종으로 나타나는 경우가 있어 혈관부종으로 오인되기도 한다. 발진은 얼굴, 체간부와 다리에 흔히 발생하는데, 특히 압력을 받는 아래쪽 부위에 더 잘 생겨 오래 누워있을 경우 등에 발진이 더 심한 경향을 보인다. DRESS에서도 점막 침범소견이 나타나는데 주로 구강점막에 미란이나 궤양이 생겨 통증을 호소하는 경우가 흔하지만, SJS에서 보이는 출혈성 피부병변과는 구분이 된다.

림프절병증은 30-70% 환자에서 동반되며, 1-2 cm 크기의 동통성 림프절이 경부, 액와, 서혜부에서 촉진된다. 이 밖에 혈액학적 이상 소견도 동반되는데, 심한 호산구증가가 특징적으로 70-80%의 환자에서 나타나며, 비정형 림프구증가증(atypical lymphocytosis)이 나타날 수 있다. 이러한 전신증상과 더불어 내부장기 이상 소견을 보이는데 간(60-80%)을 가장 빈번하게 침범하고, 신장 침범도 10-30%에서 관찰된다. 간기능이나 신기능 이상 소견 외에 폐나 심장, 위장관, 근육 등의 장기를 침범할 수도 있다.

일반적으로 약발진은 원인약제를 중단하면 호전되는 경과를 보이지만, DRESS의 경우 원인약제를 중단하더라도 악화되는 경과를 보이며 약물을 중단하고 6-9주경에 회복기에 접어들게 되지만, 환자의 20%는 이후로도 수개월 동안 호전과 악화를 반복하는 경과를 보이기도 한다. 심한 간침범 소견을 보이거나, 비정형 림프구증가증이 있을 경우 경과가 더 오래 지속되는 경향이 있다[12].

### 조직소견

#### SJS와 TEN

피부의 유극층(stratum spinosum)과 그 아래 기저층 사이에 분리가 생긴다[1]. 이는 피부박리를 보이는 포도구알균 화상 피부증후군(Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, 4S)의 경우 유극층과 위쪽 과립층(stratum granulosum)이 분리된다는 점과 비교해 볼 때, 보다 깊은 층에서 박리가 일어나기 때문에 피부손상으로 인한 폐해가 보다 심각할 것임을 예상할 수 있다. 피부조직 검사상 진피층에 cluster of differentiation (CD) 4+ 림프구의 침윤을 보이며, 표피와 인접한 곳에는 세포독성 CD8+ 림프구와 함께 괴사된 각질세포(necrotic kerati-

nocyte)가 관찰된다.

#### DRESS

조직 검사 소견에서 혈관 주위에 림프구와 호산구 침윤을 보인다. 하지만 이러한 소견은 DRESS에 특이적이지 않아 [11] 유사한 소견을 보일 수 있는 혈관면역포세포성 T-세포 림프종(angioimmunoblastic T cell lymphoma)이나 과호산구증후군과 감별이 필요하다.

### 진단 및 감별진단

#### SJS와 TEN

SJS나 TEN에 진단에 특이적인 검사법은 없고 진단은 주로 임상양상을 바탕으로 내려진다. 유럽을 기반으로 한 RegiSCAR 연구진은 1) 입원을 요하는 2) 표피탈락(피부의 1% 이상에서 박리소견 또는 한 개 이상의 수포)과 점막침범을 동반한 과녁형 또는 홍반성 발진이 넓게 퍼질 때 진단하는 것으로 규정하였으며, 이때 침범 범위에 따라 SJS나 TEN, 혹은 SJS/TEN 중첩(SJS TEN overlap)으로 구분한다.

피부병변이 시작되었으나 점막 침범이 명확하지 않은 시점에는 진단을 내리기 어려운 경우가 많고, 수포 형성을 보인 후 병변이 더 진행할지 알 수 없는 경우가 대부분이다. EM의 정형 과녁형 병변이 사지 및 점막을 침범하는 SJS와 감별이 필요한데, 과녁형 병변의 모양을 통해 어느 정도 감별할 수 있다. EM은 herpes simplex 감염에 의해서 유발될 수 있다. SJS는 EM 이외에 다양한 바이러스 발진과 감별이 필요하다. 4S도 감별해야 할 질환 중의 하나인데, 4S의 경우 점막침범이 적고, 피부탈락이 얇으며, 전신적인 홍반(erythema)이 특징이다.

#### DRESS

DRESS에서 관찰되는 피부소견은 주로 반점구진의 형태로 나타난다. 피부병변 자체는 단순 약발진과 구분이 되지 않는다. 보통 피부 발진, 고열, 림프절 병증, 간이나 신장 등 내부장기 침범, 호산구증가 등 DRESS의 특징적인 임상소견들이 주된 진단 기준의 항목으로 활용되는데, 세부적인 항목의 조건들은 제시한 전문가 단체마다 조금씩 차이를 보인다 [13]. 여기서는 주로 RegiSCAR group의 DRESS 진단 기준과 일본에서 제안한 Japanese consensus group의 DiHS 진단 기준

**Table 3. SCORE of Toxic Edidermal Necrosis (SCORTEN) scale for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis**

Independent prognosis factors		Weight
Age	≥ 40 yr	1
Malignancy <sup>a</sup>	Yes	1
Body surface area detached	≥ 10%	1
Tachycardia	≥ 120 beats/min	1
Serum urea	> 10 mg/dL	1
Serum glucose	> 14 mg/dL	1
Serum bicarbonate	< 20 mEq/L	1
SCORTEN		7

<sup>a</sup>Malignancy, evolving cancer and hematological malignancies.

을 비교 소개하겠다(Table 1). 두 진단 기준에 공통적으로 포함된 항목은 발진, 발열, 림프절병증, 간기능 이상, 호산구증가 혹은 비전형 림프구증가증이다. 그러나 이들 항목에 대한 세부적인 조건들에 있어 약간의 차이를 보인다. 첫 번째로 발진에 대해 RegiSCAR 기준에서는 갑작스런 급성 발병의 발진임을 강조한 반면, 일본 기준에서는 유발원인으로 의심되는 일부 약제들이 투여되고 난 후 3주 이상 경과한 후 발생하는 지연성 발진임을 강조하였다. 이렇게 발진에 대해 자칫 상반되는 것처럼 보이는 두 가지 기술들은 DRESS 환자에서 흔히 관찰하는 소견들이다. RegiSCAR에서 일단 발진이 나타나면 급격하게 전신으로 진행되는 급성 경과를 보이는 점에 주안점을 두었다. 반면, 일본에서는 약을 투여한지 상당한 시간 간격(보통 2주 이상)을 경과하여 나타난다는 점에서 DRESS가 지연성 반응임을 강조한 것이다. 두 번째 차이점은 내부장기 침범소견으로 RegiSCAR에서는 장기 종류에 상관 없이 한 장기 이상의 침범 소견이 있을 경우 DRESS의 소견으로 간주한 반면, 일본에서는 간침범의 경우 알라닌아미노전이효소(alanine transaminase, ALT)가 100 U/L 이상 상승한 경우로 한정하였기 때문에, ALT가 100 미만으로 경미하게 상승한 경우는 항목을 만족하지 않는다. 그 밖에 혈액학적 이상 소견도 RegiSCAR 기준에 비해 일본 기준이 보다 엄격하여 RegiSCAR 기준으로 DRESS로 진단되는 사례들이 DiHS에는 포함되지 않을 수 있다. 또한 DiHS는 HHV-6에 의한 반응이 임상양상을 나타내는데 중요하다고 보아, HHV-6 재활성화 소견을 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)으로 증명하는 것이 진단 기준에 포함되어 있다. 이러한 전반적인 진단 기준의 차이에서도 알 수 있듯이, DRESS 중

에서도 보다 심한 사례들이 DiHS 기준을 만족한다. RegiSCAR에서는 DRESS의 임상양상을 점수화하여 확실, 유력, 가능성 있음, 아님으로 구분하는데, 각 항목들은 표 3과 같다[14].

## 원인 약물

### SJS/TEN

아직까지 SJS/TEN의 원인 약제를 확인할 수 있는 정확하고 민감한 검사법은 없다. 의심되는 약제로 첩포시험을 시행해 볼 수 있지만, 민감도가 높지 않다. 그러나 이런 피부시험에 의해서도 증상이 재발할 수 있기 때문에 반드시 전문가의 판단에 따라 시행해야 한다. 즉시형 과민반응에 주로 사용되는 피내반응시험을 시행한 후 2-3일 후에 판독하여 양성이나 음성 경우 원인약물을 의심해 볼 수 있다. 그러나 임상적으로 강력하게 의심되더라도 피부시험에서 음성이 나오는 경우가 많기 때문에 해석에 유의해야 한다. 보통 약제 투여 시점과 증상 발생 사이의 시간 간격이 원인 약제를 추정하는데 중요하다. 주로 약제 복용 후 수일에서 4주 내에 흔히 증상이 발생하므로 증상이 발생하면 최근 한 달 사이에 새로 투여된 약제들을 반드시 확인하여야 한다. SJS/TEN을 상대적으로 빈번히 일으키는 것으로 알려진 약제들은 알로푸리놀, 카바마제핀이나 페니토인, 라모트리진과 같은 항간질제, 숄폰계 항생제, oxicam 계열의 비스테로이드성 소염제, nevirapine과 같은 항바이러스제 등이 있다[8].

### DRESS

DRESS를 일으키는 것으로 흔히 알려진 약제들은 SJS, TEN을 일으키는 약제와 유사하다.

## 발병 기전

SJS/TEN은 약물에 의한 지연성 과민반응으로 약물 특이(drug specific) CD8+림프구가 병인기전에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다[10]. 병변에서 CD4+ 림프구와 CD8+ 림프구의 침윤이 흔히 관찰되는데, 특히 CD8+ 림프구에서 유리되는 perforin이나 granzyme B와 같은 물질들에 의해 각 질세포의 괴사가 일어나며, 이와 함께 세포자멸사 기작이 광범위한 표피탈락에 기여하는 것으로 알려져 있다. 이에 반해 DRESS의 경우 제2형 조력림프구(type 2 helper T cell)가 주된

역할을 하여 호산구의 유입이 증가하며, 약물에 대한 반응과 더불어 잠복감염으로 체내에 있던 human herpes virus (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV 등) 계열의 재활성화와 이에 대한 면역반응이 주요 병인기전으로 추정되고 있다[15].

최근 약물유전체학 연구(pharmacogenomic study)를 통해 조직적합항원(human leukocyte antigen; HLA) 유전자형이 특정 약물에 의한 SCAR 발생 위험과 높은 연관성을 가지는 것으로 확인되었다. 그러나 특정 약물에 의한 SCAR 발생과 HLA 유전자형 간의 연관성은 전세계적으로 보편적인 것이 아니라 인종적인 차이를 보인다. 현재 잘 알려진 SCAR와 관련된 HLA 유전자형은 아바카비어(abacavir)와 HLA-B\*57:01 (백인), allopurinol과 HLA-B\*58:01, carbamazepine/oxcarbamazepine과 HLA-B\*15:02 (한족), HLA-A\*31:01 (유럽), lamotrigine과 HLA-B\*15:02 (중국 한족), dapsone과 HLA-B\*13:01 (한족), phenytoin과 HLA-B\*15:02 (한족), nevirapine과 HLA-B\*35:03 (아시아인) 등이 있다[16].

특정 약물에 의한 SCAR와 HLA 연관성에 관한 연구 중 가장 먼저 보고된 것은 아바카비어에 의한 전신 과민반응과 HLA-B\*57:01 간의 연관성이다. 아바카비어를 투여 받은 환자 중 약 5%에서 약물 시작 6주 이내, 평균 발현 시간 11일 경에 심한 지연성 전신 과민반응을 경험한다[17]. 이러한 아바카비어 과민반응 증후군(abacavir hypersensitivity syndrome, AHS)은 열, 발진, 위장관 증상, 호흡기 증상 등 다기관 침범 소견을 보이는 전신성 반응으로 생명을 위협하는 치명적인 사례들이 포함되어 있으며 사망 사례도 보고되었다. 이후 HLA-B\*57:01 대립 유전자를 가지는 경우 아바카비어에 대한 과민반응의 현저한 위험 증가와 연관되어 있음을 보여주는 연구 결과가 보고되었다. 이후 전향적 연구에서 아바카비어 치료 시작 전 HLA-B\*57:01 대립 유전자 선별검사를 실시하여 B\*57:01을 보유한 환자에게 아바카비어를 처방하지 않은 결과, 아바카비어에 의한 것으로 추정되는 과민반응의 발생률이 7.8%에서 3.4%로 감소하였으며, 철폐시험으로 확진된 과민반응의 발생률 또한 2.7%에서 0.0%로 감소하였다[17]. 이에 따라 미국 FDA는 아바카비어로 인한 과민반응을 피하기 위해 모든 환자는 치료 전에 HLA-B\*57:01이 있는지 검사하여, 결과가 양성으로 나타날 경우 다른 치료법을 선택해야 하도록 권고하였으나, 한국인에서는 HLA-B\*57:01의 빈도가 극히 낮아 국내 HIV 환자에서 아바카비어 사용 전 HLA-B\*57:01 검사는 유용성이 없었다[18].

아바카비어에 이어 2004년 대만에서 카바마제핀에 의한 SJS, TEN이 발생한 환자의 100%에서 HLA-B\*15:02 대립 유전자가 양성임을 보고하였으며, B\*15:02가 양성인 경우 음성인 경우에 비해 카바마제핀 투여 후 SJS, TEN 발생 위험성이 1,000배 이상 높아진다고 발표하였다[19]. 중국 한족에서의 높은 연관성이 보고된 후 대만과 미국 FDA는 2007년 아시아인의 경우 HLA 유전자형을 미리 분석한 후 카바마제핀을 투여할 것을 권고하였고, 대만에서는 2010년부터 HLA-B\*15:02를 투약 전 선별하여 HLA-B\*15:02를 가진 환자에게 carbamazepine 사용을 금지한 결과 카바마제핀에 의한 SJS/TEN 발생률이 이전 0.23%에서 0%로 감소하여, 사전 유전자 검사를 통한 1차 예방에 성공한 사례를 보고하였다[20]. 그러나 한족에서 확인된 이러한 강력한 연관성은 이후 백인 및 한국인, 일본인을 대상으로 한 연구에서는 이러한 소견이 재현되지 않았다[21,22]. 이러한 차이는 HLA-B\*15:02 분포가 인종 간에 큰 차이를 보이는 것과 관련이 있다[23]. HLA-B\*15:02의 빈도는 아시아인들 간에도 뚜렷한 차이를 보이는데, 홍콩, 태국, 말레이시아 및 필리핀 일부 지역에서 인구의 15% 이상이 양성으로 보고되었고, 대만에서는 약 10%로 높은 빈도를 보이는 반면, 인도를 포함한 남아시아는 2-4%로 중간 정도의 발현율을 보이고, 한국인 및 일본인의 1% 미만에서만 HLA-B\*15:02가 존재한다. HLA-B\*15:02는 아시아계가 아닌 경우(예를 들어 백인, 아프리카계 미국인, 히스패닉, 아메리카 원주민)에서는 대부분 나타나지 않는다. 반면 유럽의 대규모 코호트에서는 HLA-A\*31:01 유전자형이 유의한 예측 인자로 보고되었으며, 한국인에서는 HLA-B\*15:11 및 HLA-A\*31:01 유전자형이 의미 있는 관련성을 보이는 것으로 나타났다[21,22].

통풍치료제 및 요산강하제인 알로푸리놀(allopurinol)은 오랫동안 임상에서 널리 사용되어 왔으나 SJS, TEN, DRESS의 발생이 다른 약제들보다 상대적으로 빈번하여 문제점으로 지적되어 왔다. 그러나 2005년 대만의 한족을 대상으로 한 환자-사례 연구에서 HLA-B\*58:01이 알로푸리놀에 의한 SCAR 발생과 강한 연관성을 보인다는 것을 보고하였다(odds ratio [OR] = 580.3) [24]. 한국 사람을 대상으로 한 환자-사례 연구에서도 HLA-B\*58:01이 알로푸리놀에 의한 SCAR 발생과 강한 연관성을 보였으며(OR = 97.8) 다른 아시아 지역에서 유사한 결과들이 보고되었다[25]. 반면 유럽과 일본에서는 알로푸리놀에 의한 SCAR 환자의 70%, 40%에서만 HLA-B\*

58:01 양성을 보였다[16]. 그러나 유럽이나 일본에서 B\*58:01의 빈도가 매우 낮은 점을 감안하면 의미 있는 소견이 아닐 수 없다. 이렇듯 B\*58:01이 알로푸리놀에 의한 SCAR 발생과 관련이 있지만, B\*58:01 양성자라고 하여 모두 알로푸리놀 복용 후 SCAR를 경험하는 것은 아니다. 한국인에서 알로푸리놀을 복용한 만성신부전 환자에서 HLA 유전자형 데이터를 활용하여 후향적 코호트 분석을 한 결과, HLA-B\*58:01이 양성인 만성신부전환자가 알로푸리놀을 복용할 경우 18%에서 SCAR가 발생하였다[26]. 그러나 이 수치는 전체 대상자에서는 SCAR 발생률 2%보다 무려 9배가 높으며, HLA-B\*58:01 음성인 경우에는 한 명도 SCAR가 발생하지 않았다는 사실은 향후 맞춤치료의 표지자로서 B\*58:01의 유용성을 강력히 시사한다.

Shiohara 등[15]의 일본 연구진은 일찍이 HHV-6 재활성화가 약물과민반응 증후군의 병인기전과 연관성을 가진다고 보고, 이를 DiHS의 진단 기준에 포함시켰다. 실제로 약발진과 바이러스 감염 때 보이는 발진은 육안적으로 쉽게 구분이 되지 않으며, 약물 알레르기과 여러 가지 연관성을 보인다. 바이러스와 약발진 간에 연관성을 나타내는 실례로 Epstein-Barr 바이러스에 의한 전염성 단핵구증(infectious mononucleosis)의 급성기에 ampicillin을 투여하면 피부 발진이 유발되는데, 나중에 회복 후에 다시 ampicillin을 투여하면 발진이 재현되지 않아 이러한 발진이 약제 단독에 의해서 생기는 것이 아니라 바이러스 활성화가 약발진에 기여할 가능성을 시사하였다. 이 밖에도 HIV 환자의 경우 약발진의 발생빈도가 정상인에 비해 높는데, 이 경우에도 체내 바이러스 감염 상태가 약발진의 발생에 관여하기 때문이 아닐까 추정한다. HHV-6는 herpesviridae에 속하는 이중나선 DNA 바이러스로, 한번 감염되면 평생 잠복감염 상태로 남아있게 되어 성인의 90%에서 HHV-6를 무증상 잠복감염 상태로 가지고 있다고 추정된다. 초감염은 3-4세경 돌발진(exanthema subitum)으로 나타나는데, 갑작스런 고열과 함께 체간에 반구진의 발진이 나타난다. DRESS/DiHS 환자의 경우 증상이 발생하고 2-4주 후에 HHV-6의 재활성화가 흔히 관찰되는데, HHV-6의 재활성화에 뒤이어 EBV, CMV 재활성화가 뒤따르기도 한다. 일부에서는 약제에 의한 면역반응이 단핵구수구성 전구세포를 증가시키며, 이들 세포가 2차적으로 HHV-6의 재활성화와 증식을 촉진시키면서 약물 중단 후에도 지속적인 과민반응 증상을

을 나타나게 할 것이라고 주장하기도 하였으나, 아직까지 명확한 발생기전은 규명되어 있지 않다[15].

## 치 료

### SJS와 TEN

#### 일반적 치료

아직까지 SJS/TEN의 병인기전이 분명히 밝혀져 있지 않아 현재 병인기전에 특이적인 치료는 불가능하다. 따라서 치료는 주로 대증치료가 중심이 된다[27]. 자세한 병력 청취를 바탕으로 원인으로 의심되는 약제를 즉시 중단하는 것이 무엇보다도 중요하다. 피부박리가 체표면적의 30%를 넘는 경우에는 중환자실이나 화상병동으로 입원시켜 피부박리에 대해 드레싱을 실시하고, 피부손상에 따른 수분, 전해질 및 각종 영양소의 손실에 대해 적극적으로 교정해야 한다. 광범위한 피부박리에는 필연적으로 감염이 발생하게 된다. 그러나 초기부터 광범위 항생제의 사용은 감염의 증상을 가려 감염 조절에 대한 적절한 판단을 지연시킬 수 있기 때문에 추천되지 않으며, 감염의 증상이나 징후가 있을 때 감수성 있는 항생제를 사용하도록 한다.

#### 국소적 치료

병변에 대해 항균 구강액, 비부착성 거즈 등을 사용하며, 수포액으로 수포가 팽팽해지면 무균적으로 수포를 열어 수포를 감압해주는 것을 고려해볼 수 있다. 결막염이나 눈꺼풀염과 같이 눈을 침범한 경우에는 반드시 안과의사의 진료를 받아 안검유착, 각막 궤양 등의 안 합병증으로 시력저하나 시력상실과 같은 심각한 합병증을 예방해야 한다.

#### 전신 면역억제치료

특이 치료가 없는 탓에 전반적인 염증반응을 약화시키기 위해 부신피질스테로이드를 치료에 사용한다. 그러나 스테로이드 사용의 이점도 있으나 이에 따른 폐해도 만만치 않아 스테로이드 사용은 아직까지 논란의 여지가 있다. 보통 증상 발생 최초 1주일간 집중적으로 사용하며, 그 이후에는 전신 스테로이드의 사용이 상피재생을 저해하여 회복을 더디게 할 수 있으므로 장기간 사용은 권장하지 않는다. 스테로이드의 사용은 면역저하로 이어질 수 있어, 외부세균에 대한 1차 방어막인 피부가 손상되어 감염에 취약한 SJS와 TEN 환자들에게 패혈증의 위험을 더욱 심화시킨다. 스테로이드에 잘 반



응하지 않는 환자들에게는 각질세포의 자멸사를 멈추고 항세균 효과를 기대하여 정맥 면역글로불린(intravenous immunoglobulin)을 쓰는 경우들이 있으나, 아직까지 정맥 면역글로불린의 치료효과는 무작위 대조시험으로 증명된 바가 없으며, 용량이나 용법도 표준화되어 있지 않다. 281명의 자료를 분석한 EuroSCAR 연구에서도 스테로이드나 정맥 면역글로불린 치료가 대증적 지지치료보다 우월한 치료효과를 입증하지 못하였다. 그 밖에 종양괴사인자 알파(tumor necrosis factor alpha) 억제제나 N-acetylcystein, cyclosporin들도 치료제로 시도된 적이 있다.

### DRESS

DRESS는 SJS나 TEN과는 달리 장기 침범이 주된 문제이고, 다수의 호산구염증과 관련이 있기 때문에 전신 스테로이드 사용이 매우 중요하고 또 효과적이다[28]. DRESS에서는 피부병변이 있더라도 진피가 외부로 노출되는 것이 아니기 때문에, 스테로이드를 쓰더라도 패혈증의 위험이 급격하게 증가하지는 않을 것으로 예상된다. DRESS에서는 프레드니솔론 기준 0.5-2.0 mg/kg의 스테로이드를 사용해 볼 수 있는데, SJS/TEN에서 초기 일주일간 사용 후 바로 중단하는 것을 권장하는 반면, DRESS에서는 스테로이드를 빨리 중단할 경우 급성증상이 재발하는 경우가 빈번하기 때문에 2-3개월에 걸쳐 천천히 감량하는 것이 일반적이다. DRESS에서 정맥 면역글로불린의 사용은 일반적으로는 추천되지 않는다.

### 결론

SJS과 TEN, DRESS는 아직까지 병태생리가 명확하게 밝혀지지 않은 중증의 경과를 보이는 지연성 약물과민반응으로서 약물 투여력과 임상양상에 의해 임상적으로 진단하기 때문에, 임상 의들이 호발약제들과 임상양상을 숙지하여 초기에 의심하고 약제를 중단하는 것이 무엇보다도 중요하다.

**중심 단어:** 스티븐스존슨 증후군; 독성표피괴사증후군; 약물과민반응증후군

### REFERENCES

1. Harr T, French LE. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:149-166.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-96.
3. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, et al. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J* 2013;13:60-69.
4. Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297-306.
5. Yager JA. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *Vet Dermatol* 2014;25:406-e464.
6. Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho CL, Sheu HM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea* 2007;26:123-129.
7. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23:1237-1244.
8. Yang MS, Kang MG, Jung JW, et al. Clinical features and prognostic factors in severe cutaneous drug reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:346-354.
9. Weinand C, Xu W, Perbix W, et al. 27 years of a single burn centre experience with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: analysis of mortality risk for causative agents. *Burns* 2013;39:1449-1455.
10. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am* 2010;94:645-664, xv.
11. Camous X, Calbo S, Picard D, Musette P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update on pathogenesis. *Curr Opin Immunol* 2012;24:730-735.
12. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693 e1-14; quiz 706-708.
13. 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;6:216-221.
14. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome

- really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-611.
15. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy* 2014;69:798-805.
  16. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3 Suppl):S60-66.
  17. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-579.
  18. Park WB, Choe PG, Song KH, et al. Should HLA-B\*5701 screening be performed in every ethnic group before starting abacavir? *Clin Infect Dis* 2009;48:365-367.
  19. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
  20. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-1133.
  21. Kim SH, Lee KW, Song WJ, et al. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res* 2011;97:190-197.
  22. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134-1143.
  23. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:757-765.
  24. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4134-4139.
  25. Kang HR, Jee YK, Kim YS, et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:303-307.
  26. Jung JW, Song WJ, Kim YS, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3567-3572.
  27. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg* 2014;33:10-16.
  28. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709 e1-9; quiz 718-720.