

9세 소아에서 아세트아미노펜에 의한 드레스증후군 1예

송한솔, 최우혁, 최원복, 양 승, 황일태, 백혜성

한림대학교 강동성심병원 소아청소년과

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom induced in a 9-year-old boy

Han Sol Song, Woo Hyeok Choi, Won-Bok Choi, Seung Yang, Il-Tae Hwang, Hey-Sung Baek

Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

The drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) is a severe adverse drug-induced reaction. Acetaminophen is extensively used as an over-the-counter drug as well as a medical therapeutic. In spite of its frequent use, drug eruptions related to DRESS caused by acetaminophen are rare. This case report describes a 9-year-old boy who experienced fever and maculopapular skin rashes after taking acetaminophen. Leukocytosis with marked eosinophilia and slightly elevated levels of liver enzymes were observed. Symptoms resolved after withdrawal of acetaminophen, followed by intravenous methylprednisolone administration. The diagnosis of DRESS induced by acetaminophen was confirmed by an oral challenge test after 2 months. No allergic reactions to ibuprofen were observed. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:296-300)

Keywords: Drug eruptions, Drug hypersensitivity, Eosinophilia, Acetaminophen

서 론

약물유발과민증후군(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)은 심한 피부발진, 발열, 호산구증가증, 내부 장기 침범을 특징으로 하는 심한 형태의 약물이상반응이다. 비스테로이드항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 DRESS를 잘 일으키지 않는다고 알려져 있으며 NSAIDs에 의한 DRESS 중에는 이부프로펜(ibuprofen)에 의한 경우가 가장 흔한 것으로 보고되고 있다.¹

아세트아미노펜(acetaminophen)은 cyclooxygenase (COX)를 억제하여 prostaglandin의 생성을 감소시켜 해열, 진통, 소염작용을 나타내는 약물로, NSAIDs와 함께 임상에서 소아에게 가장 빈번하게 사용되는 약제이다. 아세트아미노펜과 NSAIDs에 의한 약물알레르기의 진단은 약물유발시험으로 진단하며 피부반응시험, 특이 IgE 측정, 첩포시험 등은 진단에 큰 도움이 되지 않는 것으로 보고되고 있다.²

소아에서 발열과 동반하는 피부발진은 약물보다 바이러스가 흔

한 원인일 수 있다. 발열과 발진을 주소로 소아가 내원하였을 때 개별 진단을 위해 바이러스 검사를 실시하지만 약물유발시험은 알레르기반응 발생에 대한 두려움, 인력 및 시설의 부족, 시행 방법의 미숙 등의 이유로 잘 시행되고 있지 않다.³ 저자들은 발열과 반점구진상 발진, 심한 호산구증가증을 보인 소아에서 약물유발시험을 통하여 아세트아미노펜에 의한 DRESS을 진단하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자: 9세 남아, 임○○

주소: 발열과 전신 반점구진상 홍반

현병력: 내원 2일 전부터 발열 있어 2일에 걸쳐 트라몰 정 325 mg을 일 3회 복용하였으며(아세트아미노펜 10 mg/kg/회, 총 1,950 mg), 발열 잘 조절되지 않아 어린이 부루펜 시럽 10 mL를 추가로 2회 복용하였다(이부프로펜 200mg/회, 총 400 mg). 내원 1일 전 발열 지속되며 얼굴과 복부, 사지에 반점구진상 홍반이 발생하여 점

Correspondence to: Hey-Sung Baek  <http://orcid.org/0000-0003-0297-9446>
Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea
Tel: +82-2-2224-2251, Fax: +82-2-482-8334, E-mail: paviola7@hanmail.net
Received: September 5, 2015 Revised: October 13, 2015 Accepted: October 19, 2015

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

차 진행하여 응급실 내원하였다(Fig. 1).

과거력: 2-3 차례의 팽진을 동반하지 않은, 약제나 음식, 감염 등과 연관이 명확하지 않았던 반점구진상 피부발진이 있었고 알레르기비염이 있었다.

가족력: 아버지가 약물(pyrin계) 알레르기가 있다고 하였다.

계통적 문진 및 진찰 소견: 내원 시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 수 분당 96회, 호흡 수 분당 20회, 체온은 38.1°C이었다. 발열과 가려움증을 호소하였고 전신에 붉은색의 반점구진상 발진 소견을 보였다. 가동성의 압통이 없는 경부 림프절이 양쪽에서 1 cm 크기로 촉지되었고 서혜부, 액와부 림프절은 촉지되지 않았다. 복부는 부드럽게 촉지되었고 간이 2횡지 가량 촉진되었다. 이외 다른 특이 소견은 보이지 않았다. 내원 당시 체중은 32 kg이었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 혈색소 12.6 g/dL, 백혈구 15,910/mm³ (호중구 55%, 림프구 7%, 호산구 38%, 비정형 림프구 0%), 말초혈액 총 호산구 수는 4,216/mm³, 혈소판 257,000/mm³이었으며, 총 면역글로블린 E (IgE) 68.4 IU/mL, 호산구 양성 단백질(eosinophilic cationic protein) 59.5 µg/L, aspartate aminotransferase/ala-

nine aminotransferase (AST/ALT)는 66/23 IU/L이었고 다른 간기능검사는 정상이었다. Tryptase는 4.04 µg/L이었고 UniCAP 검사로 측정된 혈청 특이 IgE 항체검사에서 북아메리카와 유럽형 집먼지진드기에 각각 13.4 kU/L, 45.2 kU/L을 보였고, 그 외 개, 고양이, 곰팡이, 자작나무에 모두 음성을 보였다. 혈액, 소변 및 인두 배양검사는 음성이었으며, anti *Mycoplasma pneumoniae* IgM, anti-Epstein-Barr virus (EBV) viral capsid antigen IgM, anticytomegalovirus IgM 및 항핵항체 역시 음성이었다.

퇴원 2개월 후 생리식염수에 녹인 아세트아미노펜(acetaminophen; SAMNAM Pham, Geumsan, Korea) 100 mg/mL과 퇴원 8개월 후 생리식염수에 녹인 이부프로펜 10 mg/mL을 이용한 피부단자시험과 피내시험은 모두 음성을 보였다.

치료 및 경과: 입원 후 39도 이상의 발열이 지속되어 발열 조절을 위해 입원 당일 아세트아미노펜(acetaminophen, SAMNAM Pham)을 총 1,280 mg (10 mg/kg/회, 4회)을 복용하였으며 고열이 지속되고 발진 악화 양상을 보였다. 입원 2일째 아세트아미노펜 투여를 중단하고 methylprednisolone을 1 mg/kg/day로 투여 시작하

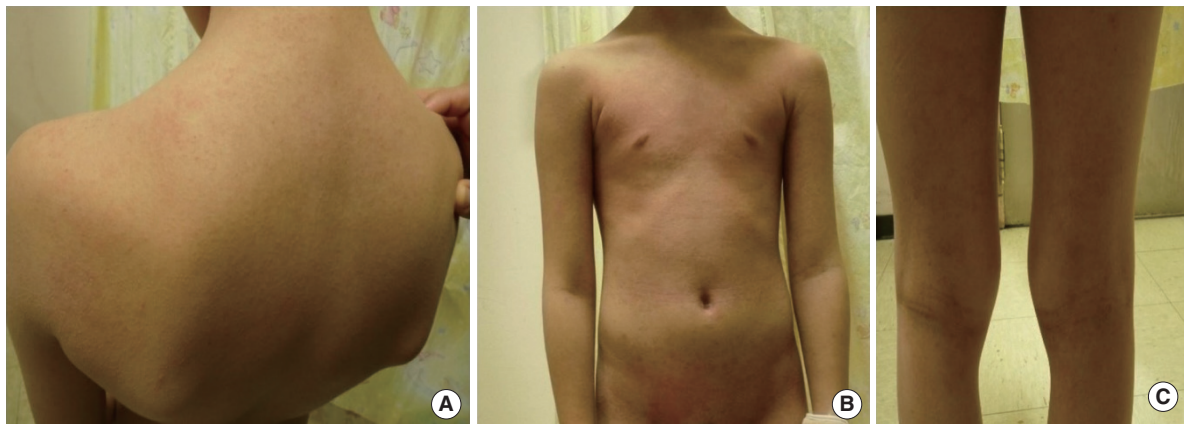


Fig. 1. Maculopapular rash on neck, back (A), chest, abdomen (B), and extremities (C) at the initial visit.

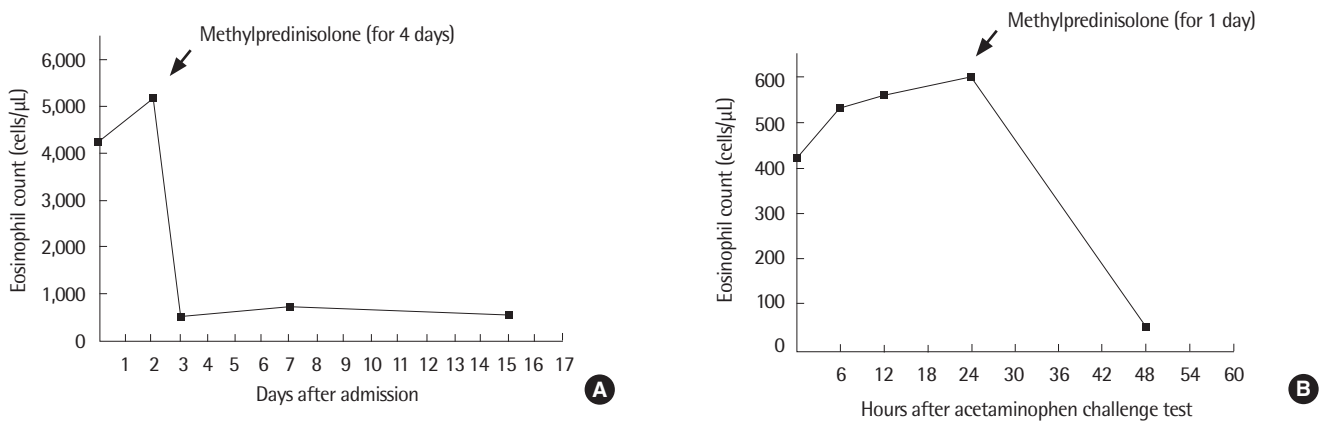


Fig. 2. Eosinophil count during the course of initial admission (A) and during acetaminophen challenge test (B).

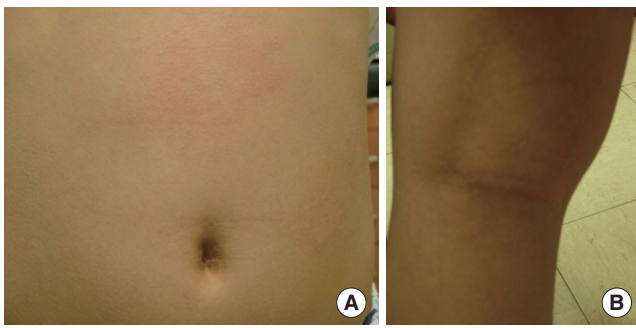


Fig. 3. Maculopapular rash on abdomen (A), and extremities (B) that appeared 12 hours after the start of acetaminophen oral challenge test.

였다. 입원 3일째 발열과 발진 호전 소견을 보이고 입원 3일째 시행한 혈액검사에서 백혈구 $7,250/\text{mm}^3$ (호중구 77%, 림프구 13%, 단핵구 3%, 호산구 7%)로 호산구 수가 현저하게 감소하였다(Fig. 2). Methylprednisolone을 총 4일간 투여하였고 입원 7일째 백혈구 $13,400/\text{mm}^3$ (호중구 54.1%, 림프구 34.4%, 단핵구 5.7%, 호산구 5.2%)였고 특이 증상을 보이지 않아 퇴원하였다.

경구유발시험: 퇴원 2개월 후 아세트아미노펜(acetaminophen, SAMNAM Pham) 경구유발시험을 실시하였다. 아세트아미노펜을 48 mg (0.15 dose)부터 시작하여 1시간 30분 간격으로 증량하여 투여하며 증상이 나타나거나 치료 용량에 도달할 때까지 유발시험을 진행하기로 하였다. 48 mg (0.15 dose), 80 mg (0.25 dose), 192 mg (0.6 dose), 320 mg (1 dose)을 차례로 투여하였으며, 총 누적 복용량 640 mg을 투여하였다. 경구유발시험 후 12시간이 지난 뒤 복부와 왼쪽 무릎부터 피부발진과 소양감이 발생하였고(Fig. 3), 활력징후의 이상이나 호흡곤란, 얼굴부종 등의 증상은 관찰되지 않았다. 경구유발시험 전 백혈구 $6,340/\text{mm}^3$ (호중구 52.7%, 림프구 34.0%, 단핵구 4.6%, 호산구 6.6%) 총 호산구 수 $420/\text{mm}^3$ 에서 유발시험 12시간 후 백혈구 $7,310/\text{mm}^3$ (호중구 50.0%, 림프구 36.7%, 단핵구 5.2%, 호산구 7.7%) 총 호산구 수 563으로 증가하였고 12시간 후 시행한 검사에서는 백혈구 $6,370/\text{mm}^3$ (호중구 38.8%, 림프구 46.6%, 단핵구 4.9%, 호산구 9.4%) 총 호산구 수 599로 측정되었다(Fig. 2). ALT, AST는 모두 정상범위 내였다. Methylprednisolone (0.5 mg/kg) 정주 24시간 뒤 피부병변이 사라지고 백혈구 $10,130/\text{mm}^3$ (호산구 0.5%) 총 호산구 수는 50으로 감소하였다. 퇴원 후 5개월 뒤 이부프로펜(Carol-F Tablet, ILDONG Pham, Seoul, Korea)으로 유발시험을 시행하였으나 이상 반응은 관찰되지 않았고 약물시험 후 시행한 말초혈액검사에서 호산구는 유발 전후 모두 정상범위 내였다.

고 찰

소아에서 발열을 동반한 피부발진은 비교적 흔한 질환으로 급성 감염성 질환에서 볼 수 있으며, 또한, 약물 투여 후 나타나는 부작용

중 가장 흔한 증상으로 알려져 있다. 약물알레르기는 발생기전을 고려하여 크게 면역학적 기전에 의한 것과 약리 유전학적 반응인 idiosyncrasy 기전에 의해서 나타나는 것으로 구분할 수 있으며, 임상 소견은 가벼운 피부발진의 정도에서부터 생명을 위협하는 아나필락시스 등까지 매우 다양하게 나타난다. 약물알레르기의 원인 약물로 항생제와 진통소염제가 가장 많은 빈도를 차지하고 있다.^{4,5} NSAIDs (naproxen, 이부프로펜, mefenamic acid, indomethacin, diclofenac 등)에 의한 과민증은 COX-1가 억제되면서 발생한다. 아세트아미노펜은 COX-3 차단제이며 COX-1 억제 효과는 미미하다. NSAID에 과민반응이 있는 경우 7% 가량에서 아세트아미노펜에 대한 과민반응이 보고되고 있으며 반응의 정도는 NSAID에 비해 경한 경향이 있다.^{6,7} 일부 NSAIDs (주로 pyrazolone계 해열진통제)에 의한 즉시형 약물알레르기의 일부는 specific IgE에 의한 과민반응에 의해서도 발생할 수 있으며, 알레르기 피부단자시험이 진단에 도움이 될 수 있다. 이 경우에는 COX-1 억제 여부와는 상관없이 특정 진통제에만 특이적으로 유해반응이 유발된다고 되어 있다.⁸ 2011년 EAACI/GA2LEN (European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network)에서 NSAIDs에 의한 약물유해반응 분류에서 지연형 반응과 구분되는 급성 반응의 분류를 명확히 제시하였다.⁴ 급성 과민반응은 NSAIDs 약제군 간의 교차반응이 있으면서 COX 기전에 의한 것과, 교차반응이 없으면서 단일 약제에 의한 IgE 매개에 의한 제1형 과민반응으로 구분하였다. 본 증례의 경우 아세트아미노펜과 이부프로펜에 대한 피부단자시험은 음성이고 아세트아미노펜 약물유발시험 12시간 후 피부 증상과 호산구증가증이 발현하였고 이부프로펜 약물유발시험은 음성으로 아세트아미노펜에 대한 지연형 반응으로 볼 수 있다.

NSAIDs에 의한 지연형 반응의 정의는 약물 투여 후 6시간 이상 지난 후 피부와 다른 장기에 증상이 나타난 경우로 정의한다.¹ 증상은 보통 수 일에서 수 주 후에도 나타날 수 있는데 반복 투여 시에는 좀 더 증상이 일찍 발생한다. 가장 흔한 지연형 증상은 고정 약진(fixed drug eruptions), 반점구진상 홍반(maculopapular exanthema), 접촉피부염 등이 있고 드물게는 심한 형태의 이상반응인 스티븐슨증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS), 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN), 약물유발과민증후군(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)가 있다. 고정 약진은 전체 약물 이상반응의 10% 정도 되며 그중 30%가 NSAIDs에 의한 것으로 보고되고 있으며 국내에서 소아에서 아세트아미노펜에 대한 고정약진이 증례로 보고된 바 있다.⁹ 반점구진상 홍반(maculopapular exanthemas) 또는 홍역상 홍반(morbilloform exanthemas)은 약물 피부반응의 가장 흔한 형태로 이부프로펜, pyrazolones, flurbiprofen, diclofenac, celecoxib가 가장 흔히 보고되며 NSAIDs는 전체 약물

유발성 반점구진상 발진 중 9%에서 17%를 차지한다.¹

약물과민반응증후군(DRESS)는 호산구염증을 동반하는 Th2 반응을 특징으로 하며, 고열 및 장기침범(간, 신장) 소견이 흔하게 동반되는 전신반응이다. 주로 원인 약물에 노출 후 3주에서 3개월 가량이 경과한 후에 발병한다. DRESS의 병인기전에 잠복되어 있던 EBV를 비롯한 human herpes virus (HHV) 6형의 재활성화가 관여한다는 연구 결과들이 보고되고 있다.¹⁰⁻¹² 본 증례의 경우 EBV에 대한 혈청검사는 음성이었고 HHV는 시행되지 않았다. DRESS 원인 약제로는 allopurinol, 항경련제, minocycline, abacavir 등이 있으나 이 밖에도 여러 가지 다양한 약제들이 원인으로 보고되고 있으며, 약제마다 조금씩 표현형의 차이를 보인다. Cacoub 등¹³은 1997년부터 2009년까지 PubMed와 MEDLINE에 보고된 총 172예의 DRESS 증례를 분석하였는데 총 44종의 drug 중 carbamazepine이 47예(27%)였고 aspirin이 1예(0.6%), 이부프로펜이 2예(1%)였으며 본 증례의 원인 약제인 아세트아미노펜은 보고된 증례가 없었다.

DRESS의 진단은 쉽지 않은데 피부발진의 양상과 장기 침범 정도가 다양하기 때문이다. 명칭도 drug hypersensitivity, drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome, 비교적 최근 용어인 DIHS¹⁴로 다양하고 혼란스럽다.¹⁵ 이러한 혼란으로 인해서 DRESS syndrome을 정확하게 진단하고자 RegiSCAR scoring system이 도입되었고¹⁵ RegiSCAR를 이용하여 SJS, TEN, AGEP, DRESS를 포함한 severe cutaneous adverse reaction (SCAR)에 대한 European registry가 확립되었다. RegiSCAR scoring system¹⁵은 scoring system을 이용하여 DRESS case를 definite, probable, no case로 분류할 수 있고 합산 점수가 4점 이상일 경우 DRESS에 해당할 가능성이 높다. 전체 합산 점수는 -4점에서 9점까지 가능하며 38.5°C 이상의 발열이 있을 경우 0점 없을 경우에는 1점을 차감한다. 입파선 비대가 있을 경우 1점 없을 경우에는 0점에 해당한다. 호산구증의 정도에 따라 0-2점을 부여하며 비정형 림프구가 존재할 경우 1점을 부여한다. 피부병변에 따라서 -1점부터 1점을 부여하고 간, 신장, 폐, 근육/심장, 췌장, 기타 장기의 포함 여부에 따라 각각 1점을 부여할 수 있다. 15일 이상의 기간이 경과하기 전에 관해를 보였을 경우에는 1점을 차감한다. 다른 잠재적인 원인이 될 수 있는 혈청학적 증거가 없을 경우(항핵항체 양성, 혈액배양검사 양성, A/B/C형 간염에 양성, 클라미디아/마이코플라스마 양성) 1점을 부여한다.¹⁵ 이번 증례의 경우 RegiSCAR scoring system¹⁵에 의하면 38.5°C 이상의 fever(0점), 경부림프절비대(1점), 말초혈액 호산구 수 1,500 이상(2점), 피부발진 범위 및 양상(2점), 경도의 간침범(0-1점), 15일 미만의 유병 기간(-1점), 항핵항체, 혈액배양검사, hepatitis virus A/B/C, 마이코플라스마 모두 음성(1점)으로 총 5-6점에 해당하여 probable 또는 definite DRESS로 진단할 수 있었다. 약물 유발시험은 Stevens-Johnson 증후군이나 TEN, DRESS 증후군과 같은 중증의 피부반응을 보인 경우에는 시행하지 않는 것이 원칙이

나, 본 증례의 경우 methylprednisolone에 대한 치료 반응이 좋았고, 이부프로펜과 아세트아미노펜을 동시에 복용하여 병력청취에 혼란이 있었으며, 증상 발현 당시 투여되었던 아세트아미노펜과 이부프로펜의 회당 용량이 적절하였음에도 불구하고 증상이 발현되었고 약물 누적 복용 용량 증가에 따른 증상 발현과의 연관성이 명확하지 않아 향후 진통소염제복용에 대한 주의가 필요할 것으로 판단되어 약물유발시험을 시행하기로 하였다. 저자들은 이부프로펜을 원인 약물로 의심하고 응급 처치가 가능한 상태에서 아세트아미노펜부터 먼저 유발시험을 시행하였는데 아세트아미노펜 유발시험 후 발진과 호산구증가 소견을 보였고 이후 시행한 이부프로펜 유발시험은 음성이었다.

국내 소아를 대상으로 해열 진통제에 대한 약물알레르기 유병률에 대한 연구는 미비한데 이는 약물유발시험 시행의 어려움으로 인한 것으로 여겨진다. 국내의 의료진을 대상으로 한 실태조사에서도, 응답자의 98%에서 약물알레르기검사의 필요성에 동의하였으나, 인력 및 시설의 부족과 시행 방법의 미숙, 검사 해석의 어려움 등의 이유로, 현재 약물알레르기검사를 시행하고 있는 경우는 57%였다.¹⁶ 성인에서 다양한 약물과 관련된 DIHS/DRESS가 보고된 바 있으나 소아에서 아세트아미노펜과 관련되어 발생한 DIHS/DRESS에 대한 보고는 극히 드물다. 저자들은 고열과 반점구진상 발진, 심한 호산구증가증을 보인 소아에서 아세트아미노펜에 의한 DRESS를 약물유발시험으로 진단하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Park HS, Kowalski ML, Sanchez-Borges M. Hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks W, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, et al. *Middleton's allergy: principle and practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. p. 1296-309.
2. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111-8.
3. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
4. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy* 2011;66:818-29.
5. Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, et al. Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:82-5.
6. Kim YJ, Ryu KH, Yu M, Oh HJ, Park CH, Maeng SH, et al. A case of acetaminophen induced anaphylaxis without aspirin sensitivity. *Korean J Med* 2003;65:S926-30.
7. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh A, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:e675-80.

8. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:882-8.
9. Hong KB, Jin YM, Kang J, Im IJ, Roh EJ, Son JS, et al. A case of fixed drug eruption caused by acetaminophen in a child. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2007;17:314-9.
10. Ichiche M, Kiesch N, De Bels D. DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Intern Med* 2003;14:498-500.
11. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007;157:934-40.
12. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010;2:46ra62.
13. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
14. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156:1083-4.
15. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, 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;156:609-11.
16. Kim SH. The current state of drug allergy test. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:630-42.