

## Phenotype Diagnosis: Diagnosis of Drug Hypersensitivity

가톨릭대학교의과대학 피부과학교실

박 영 민

### 서론

약물이상반응이란 이로움을 추구하고자 투여한 약물이 원하지 않은 이상 반응을 나타내는 경우로 여기서 약물이란 음식이나 음료에 포함된 염료, 향, 방부제, 농축산업에 사용되는 화학물질과 구별이 어렵다. 이상반응이 없는 약물은 거의 없고, 유사한 이상반응이 약물을 복용하지 않은 경우에도 발생할 수 있다. 약물이상반응의 빈도는 입원 환자의 보고자마다 차이가 있어 1.5-44%까지 다양하나 평균 10-20% 정도이며, 외래환자의 약 2.5%에서 발생된다고 알려져 있다. 일반적으로 투여 용량이 많고, 기간이 길며, 빈도가 잦을수록, 여러 가지 약물을 한꺼번에 복용하는 경우에 증가한다. 또한 나이가 들수록 많아지며 여자가 남자보다 35%가량 빈번하다 유전적인 소인에 의해 개인과 인종간의 약물에 대한 반응차를 나타낼 수 있으며 최근 이와 연관된 약물유전에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 진염성단핵구증 환자에서는 ampicillin 과민반응이 대폭 증가하고, 후천면역결핍증후군환자에서는 심한 약물부작용이 증가하는 등 특정 기저질환이 있는 환자에서 약물이상반응이 증가되는 경향을 보인다.

약물에 의한 이상반응이 피부에 발진을 유발하였을 경우 **약물발진(이하 약진)**이라고 한다. 약진은 피부나 점막에 발현되기 때문에 다른 장기에 비하여 눈에 가장 먼저 띄고 일반적으로 약을 투여한 이후에 갑자기 발생하기 때문에 약물이 원인일 가능성을 우선적으로 시사해 줄 수 있다. 약진은 대부분 발진형이나 두드러기 양상으로 나타나나 이외에도 여러 가지 피부질환의 형태로 발생하여 표현형이 정말 다양하게 발현될 수 있다. 한 가지 약제가 여러 형태의 약진을 일으킬 수 있는 반면에 특정 형태의 약진 표현형을 잘 유발시킬 수 있는 약제에 대한 데이터도 원인 약제를 추정하는데 임상적으로 도움을 줄 수 있다. 또한 일반적으로 약진의 표현형은 그 자체가 질환의 중증도를 나타낼 수도 있기 때문에 환자의 예후를 예측하는데도 큰 도움이 될 수 있다. 마지막으로 약진의 표현형 중 두드러기의 형태는 즉시형 반응을 기전으로 하는 반면에 발진형은 대부분 세포매개성 면역인 지연형 면역반응으로 발생하기 때문에 피부반응검사를 시행 시 전자는 단자검사나 진피내 검사를 시행하여야 하며 후자

는 첩포검사를 시행하여야 한다. 또한 독성포피괴사용해증과 같은 심각한 예후를 가진 약진에서는 유발검사가 실제적으로 불가능하나 고정약진의 경우에는 유발검사가 비교적 용이하게 시행할 수 있다. 따라서 이번 발표에서는 약진 표현형의 임상적 특징을 중점적으로 다루어서 약진의 진단과 치료, 예후를 예측하는데 도움을 주고자 한다.

## 본론

### 1. 발생기전

#### 1) 예측 가능한 이상반응

가) 적량초과(Overdosage)

나) 부효과(Side effects)

약리작용과 함께 나타나므로 막을 수는 없다.

예) 항히스타민제 복용 시 졸림, 항암제 복용 시 탈모

다) 누적독성(Cumulative toxicity)

라) 지연독성(Delayed toxicity)

오랜 세월이 경과한 뒤에 발생하므로 그 연관성을 예측하기 어렵다.

예) 무기비소에 의한 각화증이나 피부암, methotrexate 투여 후 발생한 간 독성

마) 조건적 효과(Facultative effects)

약물에 의하여 피부와 점막의 균 총(flora)이 변화되어 발생된다.

예) 광범위항생제/스테로이드/면역억제제에 의한 칸디다의 증식 및 부생(saprophytism)의 병원성, 스테로이드에 의한 백선의 악화, clindamycin과 tetracycline에 의한 가성장막염

바) 약물상호작용(Drug interactions)

사) 대사변화(Metabolic changes)

예) phenytoin에 의한 염산의 흡수나 대사의 장애

isotretinoin에 의한 최저밀도지질단백(VLDL)의 증가

아) 기형유발(teratogenicity)

임신 3주에서 10주 사이의 기관형성 시기에 발생할 가능성이 크다.

자) 효과기 통로의 비면역학적 활성화(Non-immunological activation of effector pathways)

비만세포로부터 매개물을 직접 분비하게 함으로써 두드러기를 유발하는 경우

예) codeine, amphetamine, polymyxin-B, 조영제

차) 질병을 악화 또는 유발하는 경우

카) 약물에 의한 염색체의 손상

#### 2) 예측할 수 없는 이상반응

가) 불내성(Intolerance)

나) 특이반응(Idiosyncrasy)

예) 페니실린에 의한 아나필락시스

#### 다) 면역학적 약물반응 (Immunologic drug reactions)

이전에 접촉하거나 전신 투여되어 감작된 약물이 재차 투여 시 훨씬 적은 용량으로도 반응이 재현된다.

### 2. 약물발진의 임상적 특징

· 약물발진의 일반적인 특징은 병변이 갑자기 발생하고 대칭적으로 광범위하게 분포하며 다른 전신 장기의 침범은 피부의 병변에 비하여 경하며 약물의 섭취와 관련이 있으므로 투약을 중단하면 호전되고 다시 의심되는 약제를 재투약하는 경우 피부 병변이 재현되는 경우 확진이 가능하다.

#### 1) 발진(Exanthematous): measles-like (morbilliform) or erythematous maculopapules

홍반성 반점이나 구진이 전신에 대칭적으로 발생하는 형태로 약물발진 가장 흔하다. 대개 가려움증을 호소하며 홍역, 풍진 등의 바이러스에 의한 발진과 성홍열 등의 세균에 의한 발진과 감별을 요한다. 원인약제로는 항생제와 항소염진통제가 가장 흔하며, 처음 약물에 노출 시 대개 약물 투여 1주일 이내 발생한다. 진피내 검사는 대부분 음성을 보이므로 의심되는 약물에 대한 전신유발검사가 필요하다.

#### 2) 두드러기(Urticaria):

약제는 급성 두드러기의 가장 흔한 원인 중 하나로 임상적으로는 일시적으로 피부가 부풀어 오르는 부종의 양상을 보인다. 대부분 IgE 매개 즉시형 면역반응으로 발생하나 아스피린과 같은 비스테로이드소염제(NSAID), 요오드 성분이 함유된 방사선조영제, 모르핀이나 코데인 같은 마약성진통제는 비면역학적 기전으로 직접 비만세포에서 히스타민을 유리시키는 것으로 알려져 있다. 가장 널리 이용되는 진단법은 생체내 검사법으로 피부에 단자나 굵어냄 검사를 통하여 원인약물을 찾아내게 된다.

#### 3) 고정약물발진(Fixed drug eruption):

원인약제를 투여 시 동일한 부위에 반복적으로 재발하는 특이한 임상 양상을 보이는 약진의 하나로 홍반 및 수포의 형태로 발생 후 시간이 지나면서 과색소침착을 남긴다. 몸통을 주로 침범하는 일반적인 약물발진과는 달리 손발, 피부점막경계부인 성기나 입술에 호발한다. 드물게 전신에 걸쳐서 물집이 발생하는 경우(generalized bullous fixed drug eruption)인 경우에는 독성표피괴사증(toxic epidermal necrolysis, TEN)이나 천포창(pemphigus) 등과의 감별이 필요하나 예후는 좋은 편이다. 병변이 동일한 부위에 재발하는 이유는 불확실하나 병변 표피 내에 CD8+ T세포가 오래 남아 있고 세포간부착분자-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)의 발현이 관여한다는 보고가 있다. 철폐검사는 정상피부가 아닌 병변이 있던 부위에서 시행해야 양성반응을 확인할 수 있다.

#### 4) 여드름양 발진:

일반 여드름과 달리 얼굴보다는 주로 몸통에 농포성 병변이 갑자기 발생하며 여드름에서 보이는 면포형성이 드물다는 특징을 보인다, 흔한 원인 약물로는 스테로이드, 항경련제, 항결핵제 등이 대표적이며 최근에는 항암제로 사용되는 표피성장인자억제제(gefitinib, cetuximab, erlotinib) 새로운 원인 약제로 급부상하고 있다.

## 5) 약물과민증후군(drug hypersensitivity syndrome/DRESS):

심한 형태의 약진의 하나로 가족력이 흔하며, 원인약물 투여 2-8주 후에 증상이 늦게 발현될 뿐 아니라 약물투여 중단 후에도 증상이 악화되는 경우도 드물지 않다. 내부장기 침범에 의한 증상으로는 고열, 림프선병증(lymphadenopathy), 혈액이상소견(호산구증가증 또는 이상림프구증), 간염, 신장염, 폐 침범 등이 나타나는데 간 침범에 의한 간효소치 상승이나 신기능이상 등이 가장 흔하게 동반된다. 피부발진은 경한 홍역상 발진, 성홍열상 발진, 지속적인 홍반과 부종성 판, 침윤성 구진, 얼굴부종, 다형 홍반(erythema multiforme major), 독성표피괴사용해증, 박탈피부염(exfoliative dermatitis) 등 다양한 표현형으로 발생할 수 있다. 원인 약제로는 allopurinol, phenobarbital 등 방향족 항경련제(aromatic anticonvulsants)와 비방향족 항경련제인 lamotrigine, sulfonamide 항생제, dapsone, minocycline, terbinafine, azathiopurine 등이 흔하다. 발생기전은 불확실하나 약물의 독성대사물 제거에 약물유전학적 결함이 관여한다는 보고가 있다. 특히 human herpes virus type 6와의 상호작용이 관여한다는 보고도 있다. 약물척포검사, 림프구형질전환검사, 대식세포이동억제검사 등이 도움이 될 수 있으나 전신유발검사는 질환의 심각성을 고려할 때 바람직하지 못하다.

## 6) Stevens-Johnson 증후군/중독성 표피괴사 용해증(TEN):

가장 심한 형태의 약진으로 급격히 커지는 반점상 발진을 특징으로 하며 때로는 편평하거나 불규칙한 비전형적 표적 모양의 병변과 한 군데 이상의 점막(구강, 결막, 항문생식기)의 점막 침범을 보인다. TEN의 경우 발진이 합쳐지며 넓은 홍반이나 괴사, 물질표피박리를 보이기도 한다. 심한 전신증상이나 내부 장기의 침범을 동반할 수 있다. 사망률이 Stevens-Johnson 증후군의 경우 10%, TEN의 경우 30% 이상 보고가 되고 있다.

## 7) 광과민성(Photosensitivity):

병변이 태양광선 노출부위에 주로 분포되는 특성을 보인다. 크게 광독성 (일광 화상의 형태) 혹은 광알레르기성 반응 (습진성 병변)으로 나눌 수 있는데, 대개 질병의 빈도, 반응을 유발하는데 필요한 약물의 양, 약물과 태양광선에 노출된 후 반응이 나타날 때까지 걸린 시간, 임상양상 및 조직소견 등으로 구별하나 명확하지 않은 경우가 적지 않다. 진단은 광척포검사를 시행하여야 하며 다른 원인에 의한 광과민질환인 홍반루푸스, 포르피린증 및 펠라그라 혹은 원인미상의 광과민질환인 다형일광발진(polymorphous light eruption)이나 일광두드러기 등을 배제하기 위한 검사도 필요하다.

## 8) 급성전신발진고름물집증(Acute generalized exanthematous pustulosis; AGEP)

전신에 성홍열모양홍반성 반점이 갑자기 나타나고 그 위에 비모낭성의 작은 얇은고름물집을 동반하는 피부병변이 발생한다. 고열, 말초혈액내 호중구증가, 표피내 도는 각질하고름물집 등의 조직소견을 특징으로 하며 일반적으로 내부장기의 침범은 드물어 예후는 좋은 편이다. 임상이나 조직학적으로 전신농포성건선(generalized pustular psoriasis)이나 각질하농포성피부염(subcorneal pustular dermatosis) 등과 감별이 필요하다,

## 9) 기타

이외에도 드물게 결절홍반(erythema nodosum), **혈관염(vasculitis)**, 홍반성 루푸스(lupus erythematosus), 태선양 발진(lichenoid eruption), 편평태선(lichen planus)모양발진, **박탈성홍피증(exfoliative erythroderma)**, 색소침착(pigmentation) 등이 여러 가지 약제에 의해 발생할 수 있다.

## 3. 심한 약물 반응을 예상할 수 있는 임상양상

## 1) 전신증상

발열, 인후염, 전신쇠약, 관절통, 기침, 뇌수막염징후 등을 동반하는 경우  
림프절병증이 동반되는 경우

## 2) 피부증상

- 홍색피부증(erythroderma)
- 얼굴 부종
- 점막 침범(까짐, 결막침범)
- 피부에 압통이 있거나 수포 또는 피부 벗겨짐이 있는 경우
- 자반(purpura)

## 4. 약물부작용 인과관계 평가기준

1) ADE causal assessment principle for individual case

- ▷ **Timing of the event:** 약물 투여와 약물발진의 발현간에 시간적인 연관성이 있는지
- ▷ **Rechallenge:** 재투여시 증상이 발현되는지
- ▷ **Dechallenge:** 약물을 중단하였을 때 증상이 소실되는지
- ▷ **Exclusion:** 기저질환, 병용약제 등 발진의 다른 원인은 없는지
- ▷ **Previous reports of adverse drug reactions:** 유사한 사례보고가 있었는지

## 2) World Health Organization-The Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) system

- ▷ **확실함(Certain):** 의약품등의 투여, 사용과의 전후 관계가 타당하고 다른 의약품이나 수반하는 질환으로 설명되지 아니하며 의심되는 의약품을 중단하였을 때 호전되거나 임상적으로 타당한 반응을 보이고 필요에 따라 그 의약품 등의 재투여시 약물학적 또는 현상학적으로 결정적인 경우
- ▷ **상당히 확실함(Probable/likely):** 의약품의 투여와 이상반응 발현과의 시간적 관계가 합당하고 다른 의약품이나 수반하는 질환에 의한 것으로 보이지 아니하며 의심되는 의약품을 중단하였을 때 호전되거나 임상적으로 타당한 반응을 보이는 경우
- ▷ **가능함(Possible):** 의약품 등의 투여 사용과의 시간적 관계가 합당하나 다른 의약품이나 수반하는 질환에 의한 것으로도 설명되며 의약품의 투여중단에 관한 정보가 부족하거나 불명확한 경우에도 적용 가능

- ▷ 가능성적음(Unlikely): 의약품 등의 투여 사용과 인과관계가 있을 것 같지 않은 일시적 사례이고 다른 의약품이나 화학물질 또는 잠재적 질환에 의한 것으로도 타당한 설명이 가능한 경우
- ▷ 평가곤란(Conditional/unclassified): 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 추가자료를 검토 중인 경우
- ▷ 평가불가(Unassessable/unclassified): 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없고 이를 보완하거나 확인할 수 없는 경우

## 5. 진단

- 1) 병력, 의심되는 약물의 사용 중지
- 2) 검사실 소견: 일반혈액검사(호산구증가증), 간기능검사, 신장기능검사, 소변검사
- 3) **피부반응검사: 철포검사, 단자검사, 피내검사**
- 4) **유발검사(provocation test): 발진형이나 고정약진의 경우 원인약제를 확진할 수 있으나, Stevens-Johnson 증후군이나 독성포피피괴사증에는 금기**
- 5) 약물에 특정한 면역글로불린 E를 측정하는 방법(RAST): 몇몇 약제에만 국한되어 이용 가능
- 6) 실험실내 검사법 (in vitro test): 일반적으로 연구목적으로만 가능
  - 호염기구 탈과립검사 (basophil degranulation test)
  - 림프구 독성분석(lymphocyte toxicity assay)
  - 림프구 전환 검사(lymphocyte transformation test)

## 6. 치료

- 1) 의심되는 모든 약물의 투여 중지
- 2) 항히스타민제, 국소스테로이드 도포 : 증상을 경감시키는데 사용
- 3) 전신 스테로이드 투여: Stevens-Johnson 증후군, 독성포피피괴사증(IVGV 사용)를 제외한 심한 형태의 약물반응에 투여 (prednisone 1-2 mg/kg/day)

## 7. 예방 및 교육

- 1) 가능한 환자에게 부작용을 일으키는 약제를 찾아내어 피하도록 교육을 시키고 다른 안전한 약제로 대체시킨다.
- 2) 교차반응을 일으킬 수 있는 다른 약제뿐만 아니라 음식물에 대한 교육도 시킨다.
- 3) 아주 심한 약물 반응의 경우 모든 사람이 알아 볼 수 있도록 **약물이상반응카드**를 환자가 항상 몸에 지니고 다니도록 교육한다.

## 결론

약물과민반응을 진단하고 그 원인 약제를 추정하는데 있어서 피부발진을 단순히 발진이나 가려움증, 두드러기 등으로 분류해서는 약진을 이해하는데 한계점을 가질 수밖에 없다. 따라서 약물과민반응에서 볼 수 있는 약진의 임상 표현형을 가능한 세분하여 분류할 수 있는 진단적 접근 능력을 배양함으로써 약진의 올바른 진단과 치료뿐만 아니라 예후를 예측하는데 주요한 도구로 이용하여야 한다. 또한 피부발진이 갑자기 발생 시에 그 원인 중 하나로 약제를 의심하고 감별진단에 꼭 포함하여 이에 대한 원인적 해결책을 제시할 줄 알아야 하겠다.