

# 의약품 안전성

## 중대한 표재성 이상 반응의 재발

저자 **최 선**

서울성모병원 약제부 UM

약학정보원 학술자문위원

### 개요

최근 발표된 한 연구 레터에 따르면 스티븐존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS) 및 독성표피괴사 용해증(toxic epidermal necrolysis, TEN)은 첫 번째 발병 이후 1년 이내 매우 높은 재발 가능성이 있다고 한다. 스티븐존슨 증후군, 독성표피괴사 용해증과 같이 약물에 의한 특발성 알레르기 반응으로 인해 발생하며, 생명을 위협할 수 있는 의학적 상태에 대해서는 약물 치료에 따른 이익과 위험을 면밀히 따져볼 필요성이 있다. 본고에서는 이에 관련하여 최근 발표된 정보를 요약하여 정리해보고자 한다.

### 키워드

스티븐존슨 증후군, 독성표피괴사 용해증, 특발성 알레르기 반응

## 1. 개요

스티븐존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS) 및 독성표피괴사 용해증(toxic epidermal necrolysis, TEN)은 생명을 위협할 수 있는 의학적 상태이며, 두 경우 모두 일차적으로는 약물에 의한 특발성 알레르기 반응으로 발생하여, 현저한 표피 박리를 가져오게 된다. 이들 상태에 대한 재발은 독립적인 사례들로 보고되고 있으며, 재발의 전반적인 위험률에 대해서는 알려진 바 없다. 이번 회에서는 Yaron Finkelstein 등이 2014년 JAMA 지에 게재한 연구 논문에서 제시된 관련 정보를 요약해 보고자 한다.

## 2. 연구 방법

연구자들은 캐나다 온타리오 지역 거주자 전체인구 중 2002년 4월부터 2011년 3월 사이에 SJS와 TEN(국제 상병 분류 ICD-10 코드에 근거하여 각각 L511 또는 L512로 진단된 경우)의 최초 발병 사례로 인해 입원한 환자들을 대상으로 10년간 인구집단-기반 코호트 연구를 진행하였다. 해당 환자 중 이러한 진단명으로 연구 기간 이전 5년간 입원한 경험이 있는 대상자는 전원 제외하였다.

환자들은 2012년 3월 또는 사망 시까지 추적조사 되었다. 연구자들은 SJS와 TEN의 재발률과 단기 사망률을 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 분석하였으며, 재발하지 않은 환자들과 재발한 환자들 사이의 상관관계를 t test, Mann-Whitney test, 또는 카이제곱 검정을 적절히 사용하여 분석하였다.

연구자들은 재발과 관련된 인자들을 탐구하기 위하여 cox proportional hazards regression을 사용하였다.

### 3. 연구결과

연구 기간 동안 SJS( $n=567$ , 80%) 또는 TEN( $n=141$ , 20%)의 첫 사례로 인해 입원한 환자들은 총 708명 이었으며, 이중 18세 이하의 청소년이 127명(17.9%)이었고, 입원환자 중 187명(26%)은 중환자실로 입원 하였다. 전체 입원 환자 중 총 127명(17.9%)이 입원 기간 중( $n=84$ )과 퇴원 후 60일 이내( $n=43$ )에 사망하였 으며, 입원 기간 중 사망을 단기 사망률로 하였을 때 TEN 환자의 경우 23.4% 그리고 SJS 환자의 경우 9.0%의 단기 사망률을 보였다. 연구자들은 퇴원 당시 생존해있던 581명의 환자들에 대해 1283일의 추적기 간 중앙값 동안 추적 조사를 실시하여, 총 2621 person-years의 결과를 가져왔다.

추적 조사 환자 중 42명의 환자(7.2%, 95% CI, 5.1% - 9.4%)가 이후 SJS 또는 TEN 사례로 인해 재입 원하였으며, 이러한 재발성 SJS 또는 TEN은 16건/1000 person-years에 해당하였다. 재발 사례를 수차례 경험한 환자는 8명(1.4%, 95% CI 0.4 - 2.4)이었고, 최초 재발까지의 중앙값은 315일(IQR, 216 - 411 일)이었다. 재발과 관련된 인자들에는 남성, 도시 거주자 및 지표입원 시점에서 최초로 교육기관 부속병원에서 치료를 받은 경우에 해당하였다. 재발성 SJS 또는 TEN을 보인 환자들은 지표 사례 당시 그렇지 않은 경 우에 비해 유의하게 더 어린 나이였다( $p=0.03$ ).

### 4. 고찰 및 결론

일반 인구 집단에서 SJS 및 TEN의 보고된 발생률(1.0-7.2사례/백만명/year)의 관점에서, 이 연구에서 보고 된 재발 위험은 기대치의 천 배 이상에 해당하는 매우 높은 수치였다. 연구자들은 이와 같은 결과가 개인의 감수성을 반영하는 것으로 추정하였다. 실제로 carbamazepine에 의한 SJS의 경우에는 HLA-B\*1502 alleles 를 가진 중국인 환자들에서 나타나는 것으로 보고된 바 있다. 또한 SJS 및 TEN의 재발은 구조적으로 유사한 약물 간에도 보고된 바 있다.

본고에 소개하는 연구 결과에서 이러한 특발성 악성 피부과적 부작용의 구체적 사례와 원인 약물에 대한 세 부 결과가 소개되지 않은 점이 제한적이기는 하나, 약물 치료에 있어서 과거 약인성 SJS 또는 TEN을 보였던 환자에게 약을 처방할 때는 이익과 위험을 충분히 고려한 후 선정할 필요가 있겠다. 또한 화학 구조적 유사 성이 이러한 부작용의 재발과 관련될 가능성이 있다는 점에서 유사 계열 약제 선택 시 유의하여야 할 것이 다.

#### 약사 Point

1. 스티븐존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS) 및 독성표피괴사 용해증(toxic epidermal necrolysis, TEN)은 일차적으로는 약물에 의한 특발성 알레르기 반응으로 발생하여, 현저한 표피 박리를 가져오는 약인성 부작용이다.
2. SJS 또는 TEN의 재발과 관련된 인자들에는 남성, 도시 거주자 및 일차 치료 병원 등이 있다.
3. 이러한 치명적인 약인성 피부과적 부작용은 환자 개별적 특성을 가지며 재발이 쉽기 때문에 치료 약물 선택에 있어 더욱 신중하게 고려해야 한다.

## ■ 참고문헌 ■

Yaron Finkelstein, Erin M. Macdonald, Ping Li, Janine R. Hutson, David N. Juurlink, Recurrence and Mortality Following Severe Cutaneous Adverse Reactions. JAMA 2014, 311(21), 2231-2232

