

Drug Safety Report

약물에 의한 중증피부이상반응 (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR)

대한약사회 지역의약품안전센터

개요

약물에 의한 중증피부이상반응(Severe Cutaneous Adverse Reactions, 이하 SCAR)은 드물지만, 생명을 위협할 수 있는 심각한 약물 이상반응이다. 스티븐스-존슨 증후군(Stevens Johnson syndrome, 이하 SJS), 독성표피괴사용해(Toxic Epidermal Necrolysis, 이하 TEN), DRESS 증후군[Drug Reaction (or rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms]이 SCAR에 속하며 전신에 심각한 발진을 유발할 수 있는 급성 전신성 발진성 농포증(Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, 이하 AGEP) 또한 SCAR로 분류할 수 있다. SJS와 TEN은 피부반응이 유사하고 중증도에 의해 분류되고 있어 하나의 카테고리도 취급되기도 한다. SJS/TEN의 발생률은 연간 100만 명당 1.5~1.8명으로 알려져 있으며 DRESS 증후군 발생률은 1,000~10,000명 중 1명으로 상대적으로 더 높다. SCAR는 피부손상에 의한 2차 감염 및 패혈증으로 이어질 수 있는 심각한 반응이며 피부흉터, 안구 후유증, 점막 병변, 외상 후 스트레스(post traumatic stress) 등 다양한 후유증을 남길 수 있다. 따라서 조기에 정확히 인식, 진단하고 관리하는 것이 매우 중요하며 가능하다면 예방하는 것이 가장 좋다.

키워드

의약품부작용, 의약품이상반응, 중증피부이상반응, SCAR, 스티븐스-존슨 증후군, SJS, 독성표피괴사용해, TEN, DRESS 증후군, 급성 전신성 발진성 농포증, AGEP, 알로푸리놀, 카르바마제핀, 라모트리진

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center



SCAR의 종류 및 임상증상

SCAR의 분류 및 식별은 주로 [표 1]의 기준을 따르며 심각도, 분류를 위한 점수 시스템 등을 함께 이용할 수 있다.

[표 1] SCAR의 분류 및 식별 기준

	SJS/TEN	DRESS 증후군	AGEP
약물 투여 후 SCAR 발생까지의 시간	4~28일	2~6주	1~11일
일반적인 증상	체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 인플루엔자 유사 증후군, 호흡기 증상	체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 인플루엔자 유사 증후군	체온 $\geq 38^{\circ}\text{C}$
피부 반응	물집, 넓은 범위의 피부 박리, 융합성(confluent) 홍반, 비전형 표적(atypical target) 병변, 니콜스키 징후(Nikolsky's sign, 피부박리) SJS < 10%, TEN \geq 30%, SJS - TEN 10 - 30%; 2개 이상의 점막이 관련됨	반점구진성발진, 홍반, 얼굴 또는 말초 부종, 자반, 농포, 국소 단극성(focal monopolar) 점액막 관련	협착성 홍반, 부종, 광범위한 비포낭성 무균 농포, 농포 후 점상(pinpoint) 박리, 니콜스키 징후(Nikolsky's sign, 피부 박리), 드물게 구강 점막 병변
실험실(Lab) 수치	림프구감소증, 일시적 호중구 감소증, 경미한 세포용해, 신장기능장애	호산구증) 700개 세포/ μL , 비전형 림프구, 트랜스아미나제 농도 상승, 신장 기능장애, 헤르페스 바이러스 계열 재활성화(HHV6, HHV7, EBV, CMV), 파보 바이러스(parvovirus) B19 재활성화	백혈구과다증, 호중구 \geq 7,000개 세포/ μL , 경미한 호산구증
주요 관련 기관	귀, 코, 인후, 폐, 장관(intestinal tract), 간, 신장	간, 신장, 폐, 근육, 심장, 척장, 수질(medulla), 2개 이상 부위에서의 림프절	드물게: 간, 폐
조직학적 특성	전층(full-thickness) 표피괴사, 국소 부속기관(focal adnexal) 괴사, 괴사성 각질세포, 경증의 단핵세포 피부 침윤(mild mononuclear cell dermal infiltrate), 직접 면역 형광 검사 음성(negative direct immunofluorescence test)	태선모양침윤 또는 습진 패턴(해면화, 부종), 국소 괴사성 각질세포, 단핵세포 침윤, 국소 호산구 및 호중구 침윤, 경증의 혈관염	유두부종을 동반하거나 동반하지 않는 각막하 또는 표피 내의 해면상 또는 비해면상의 농포, 국소 괴사 각질세포, 호중구성(때때로 호산구 포함), 경증의 혈관염

(출처: ● Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs [published correction appears in Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):1948. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31656-2]. Lancet. 2017;390(10106):1996-2011. doi:10.1016/S0140-6736(16)30378-6)

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

SCAR 간에는 특정 패턴이 있는 편이나, TEN을 AGEP로 진단하는 경우가 있으며 DRESS 증후군의 초기 특징으로 AGEP가 나타날 수도 있다. 또한 임상적, 조직학적 특성에서도 겹칠 수 있는데 SJS/TEN을 동반하는 DRESS 증후군, DRESS 증후군을 동반하는 AGEP, SJS/TEN을 동반하는 AGEP 등이 있을 수 있다.

(1) SJS/TEN

SJS는 1922년 사례 보고서에서 최초로 기술되었는데 보고서에 의하면 ‘심각한 점막 및 눈의 침범과 함께 광범위한 피부 발진이 발생하였고, 이는 이전에 관찰된 어떤 것보다 다르다’라고 표현되었다. 이후 SJS와 유사한 더 심각한 TEN에 대해 알려졌다. SJS와 TEN은 동일한 질환으로 분류되는 편이며, 차이점은 중증도와 피부 병변, 표피의 박리 비율이다. 표피 박리 표면적이 전체의 10% 미만일 때 SJS, 30% 이상일 때 TEN으로 분류하며 10~30% 사이는 SJS/TEN의 중첩반응으로 간주한다.

SJS는 원인물질에 처음 노출된 후 주로 4~28일(보통 8주 이내)에 시작되며, 재노출 시에는 몇 시간 이내에 증상이 나타날 수 있다. SJS/TEN 발생 환자에게서 피부, 점막의 증상은 다양하게 나타나는데 약 1/3의 환자는 발열, 두통, 인후통, 기침, 불쾌감 등의 비특이적인 증상과 눈이 타는 듯한 증상을 겪기도 한다. 이러한 비특이적인 증상을 전구증상으로 볼 수 있으며, 이후 1~3일 내에 눈, 입, 생식기, 요로 등의 점막에 피부 병변이 나타날 수 있다.

점막 병변에서는 구강 점막이 가장 빈번하게 영향을 받는데 혀 표면이 벗겨지고 입술이 검붉어지며 통증, 출혈을 동반할 수 있고 정상점막층이 소실된다. 눈의 침범은 환자의 최대 80%에서 보고될 정도로 흔하며 심각한 결막염, 안검염과 함께 시각장애, 광선공포증을 동반할 수 있다. 눈 점막에서 화농성 분비물을 동반한 심한 결막염 형태의 병변이 나타날 수 있으며, 속눈썹이 소실되고 흉터 조직이 생기고 심하면 실명에 이를 수 있다. 위장관 점막이 침범될 경우에는 식도, 소장, 대장에 영향을 미쳐 환자의 장관 영양 공급 및 경구 약물 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 비노생식기계 점막 또한 영향을 받을 수 있으며, 흔하지는 않으나 호흡기 점막이 손상될 경우 예후가 좋지 않다. 호흡기 상피가 침범될 경우 저산소증, 저탄산혈증, 산·염기 장애가 발생할 수 있으며 자발적인 호흡이 어려워질 수 있다. 이 경우 사망 위험이 더 높고 TEN 환자의 약 20%에서 기관 및 기관지의 상피 침범이 발생한다.

확산성 발진을 겪는 환자도 있는데 확산성 발진은 병변으로 전환되고 연한 물집으로 바뀐다. 이후 압력 등에 의해 물집이 터지고 퍼지며 광범위한 표피 박리를 초래한다. 표피 박리는 마찰 및 압력에 의해 지속될 수 있으며, 문질렀을 때 피부의 상층이 하층으로부터 미끄러져 떨어지는 양상으로 표피가 탈락하는 니콜스키 징후(Nikolsky's sign)로 이어질 수 있다. 피부 병변은 주로 얼굴, 흉부에서 먼저 발생하고 특히 TEN은 SJS보다 더 넓은 범위의 피부를 침범하며 광범위한 박탈성 병변을 보이는데 수포가 융합되면서 탈락할 경우, 화상 병변처럼 진피가 노출될 수 있다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

상피는 박테리아의 전신 침입에 대해 장벽을 제공하나 표피의 넓은 영역이 박리되면서 장벽이 손상되고 감염에 취약해지면, 패혈증 합병증이 발생할 수 있으며 이는 SJS/TEN의 가장 흔한 사망원인이다. 점막 병변 및 피부 탈락은 발열을 수반하며 8~12일간 지속될 수 있고 SJS의 사망률은 1~5%, TEN의 사망률은 25~38%로 알려져 있다. SJS/TEN의 경우 입원 후 24시간 이내 및 3일 후에 SCORTEN(SCORe of Toxic Epidermal Necrolysis) 측정표를 사용하여 중증도 및 사망률을 예측할 수 있다.

[표 2] SCORTEN 측정표

위험요인	0점	1점
연령	<40세	>40세
관련 있는 악성질환	없음	있음
심박수(회/분)	<120	>120
혈청 BUN(mg/dl)	<28	>28
표피 박리 표면적	<10%	>10%
혈청 중탄산염(mEq/L)	>20	<20
혈청 포도당(mg/dL)	<252	>252

(출처: ● Dharani, Saginala. (2024). A Case report on Toxic Epidermal Necrolysis. International Journal of Allied Medical Sciences and Clinical Research. 12. 1-3. 10.61096/ijamscr.v12.iss1.2024.1-3)

[표 3] SCORTEN 측정표 점수에 따른 예측 사망률

SCORTEN 점수	0	1	2	3	4	5	6	7
예측 사망률 (%)	1.2	3.9	12.2	32.4	62.2	85.0	95.1	98.5

(출처: ● Zavala, Sarah & O'Mahony, Megan & Joyce, Cara & Baldea, Anthony. (2017). How Does SCORTEN Score?. Journal of Burn Care & Research. irx016. 10.1093/jbcr/irx016)

피부 병변은 치료된 후에도 시력 상실, 심각한 안구건조증, 장관/여성생식기계 협착, 손톱 변형 등 장기적인 합병증이 남을 수 있다. 피부 병변이 흉터를 남기는 경우는 드물지만 영향을 받은 부위에 과다색소침착, 저색소침착 등이 나타날 수 있으며, 중증의 급성증상이 없었던 경우에도 안구 후유증이 남을 수 있다. 특히 SJS/TEN을 앓은 환자는 정신적으로도 큰 영향을 받아 외상 후 스트레스 장애(PTSD) 증상을 나타내기도 하며 의약품 투여 자체에 대해 극심한 두려움을 가지기도 한다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

(2) DRESS 증후군

DRESS 증후군은 호산구증가증, 림프절병증, 피부 발진과 함께 발열, 간기능 이상, 신기능 이상, 심근염, 간질성 폐렴 등 내부 장기 침범을 특징으로 하는, 드물지만 치명적인 약물과민반응으로서 보고에 따라 사망률이 10%에 이른다. 지연형 과민반응으로 2~6, 8 주 정도의 긴 잠복기를 가지는 것이 특징이다.

DRESS 증후군에 의한 피부 발진이 발생하기 1~2 일 전 38°C 이상의 고열, 권태감 등 비특이적인 전구 증상이 나타날 수 있으며 가려움증을 동반한 반구진성 발진, 홍피증(erythroderma) 양상의 발진, 안구 부종, 얼굴, 몸통, 다리 피부 병변 등이 발생할 수 있다. 피부 병변의 조직학적 패턴은 비특이적인 태선성 또는 습진성 병변으로 나타나는 편이다.

점막은 주로 구강 점막의 침범으로 나타나는데 미란, 궤양으로 인한 통증이 발생하며 이는 SJS/TEN 의 출혈성 병변과 구분된다. 또한 30~70%의 환자에서 림프절병증이 동반되고 이때 림프절이 1~2cm 정도로 눈에 띄게 커져 경부(목보다 위쪽에 위치하는 장기로부터 순환하는 림프계의 집결지), 액와(겨드랑이 주변), 서혜부(허벅지 넓적다리 주변)에서 촉진(palpation) 가능하다.

혈액학적으로 호산구가 매우 증가하며(70~80%) 비정형 림프구가 증가하기도 한다. 간기능 이상은 60~80%, 신기능 이상은 10~30%에서 나타날 수 있으며 폐, 심장, 위장관, 근육 등에서도 이상이 발생할 수 있다. 간기능 이상은 주로 간세포 용해, 담즙 정체 또는 두 형태 모두로 나타나며 드물게 급성 간부전이 발생할 수 있다. 신기능 이상은 간질성 신장염을 특징으로 한다. 폐 영향은 최대 15%의 사례에서 나타났으며 호흡곤란, 기침, 호산구성 폐렴 및 드물게 호흡 부전으로 이어질 수 있다. 심근염, 심낭염 등의 심장 병변은 심전도, CT 스캔, 심장 효소 이상 등으로 알 수 있으며 치명적일 수 있다. DRESS 증후군과 약물성 발진과의 차이는 약물성 발진은 원인 약물 중단 후 증상이 호전되나 DRESS 증후군은 지속적으로 악화될 수 있다는 점이다. 의심약물 중단 후 6~9 주 정도의 회복기가 소요되고 20% 정도에서는 호전과 악화가 반복된다.

DRESS 증후군은 특히 HHV(Human Herpesvirus), CMV(Cytomegalovirus), EBV(Epstein-Barr virus) 등 잠복 감염 바이러스의 재활성화와 관련이 있다. HHV6 이 가장 관련이 큰 것으로 나타났으며 HHV6 의 재활성화는 DRESS 증후군 발병 후 최대 2~3 주까지 감지될 수 있다. EBV, HHV7, CMV 및 pavovirus B19 또한 순차적으로 활성화되는 것으로 나타났다.

(3) AGEP

AGEP 는 SJS/TEN, DRESS 증후군보다 심각하지 않은 것으로 간주되는 편이며 약물 노출 2~11 일 후 시작된다. 피부 증상은 고열을 동반한 작고 많은 비모낭성 무균 농포가 나타나며 부종성 홍반이 넓은 부위로 진행, 홍피증으로 이어질 수 있다. 가장 먼저 영향을 받는 부위는 피부가 접히거나 스치는 겨드랑이, 사타구니 등의 간찰(間擦, intertriginous)성 부위와 몸통, 팔이다. 초기 단계에서 농포들이

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

융합됨에 따라(pustule confluence) 니콜스키 징후가 나타날 수 있으나 후기 단계에서는 농포 후 박리만 관찰된다. 20% 미만에서 농포 및 침범이 발생하는데 대개 구강 점막에서 발생하고, 대부분의 환자에서 호중구가 증가하며 1/3 이상에서 호산구가 증가한다. 대체로 해면상(spongiform) 또는 비해면상의 호중구 침윤이 나타나고 부종을 동반하거나 동반하지 않은 각막하, 또는 표피 내 농포가 나타난다. 농포성 건선보다 호산구 침범, 괴사성 각질세포, 진피 및 간질 침범이 크다.

SCAR의 병태생리학, 유전학 및 면역 기전

피부병변 및 표피 괴사는 세포 매개 세포독성 반응에 의해 대량의 각질세포가 세포사멸에 이르며 발생하는 것으로 여겨진다. 피부병변에서 NK세포, 약물 특이적 CD8+ T림프구 등 다양한 세포독성 세포가 발견되었으며 이들은 세포 사멸에 관여하는 그래눌리신(granulysin), 퍼포린(perforin), 그랜자임 B(granzyme B)와 같은 사이토카인의 증폭과 방출을 유발한다.

SCAR의 원인 약물 또는 그 대사체는 각각 펩타이드 캐리어(carrier)에 결합 후 MHC 단백질에 의해 T 세포 수용체(TCR)에 제시된다. 그 결과 세포독성 T세포가 활성화되고 세포독성 단백질이 분비되어 SCAR를 유발할 수 있다. 이때 SJS/TEN, DRESS 증후군, AGEP에 관여하는 주요 세포에 약간의 차이가 있다.

[표 4] SCAR의 종류에 따라 면역 반응에 관여하는 주요 세포

종 류	주요 세포
SJS/TEN	CD8+ 세포독성 T세포, NK 세포, CD1+ & CD14+, CD14+ & CD16+
DRESS 증후군	CD8+ 세포독성 T세포, 헬퍼 T2 세포, 호산구
AGEP	CD8+ 세포독성 T세포, 호중구

(출처: ● Duong, Tu Anh; Valeyrie-Allanore, Laurence; Wolkenstein, Pierre; Chosidow, Olivier . (2017). Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The Lancet, (), S0140673616303786-. doi:10.1016/S0140-6736(16)30378-6)

SJS/TEN의 구체적인 병태생리는 밝혀지지 않았으나 유전학적으로 주요 조직 적합성 복합체(major histocompatibility complex, MHC)의 인간 버전인 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen, HLA)의 특정 유전자형이 있는 경우 특정 약물에 의한 SJS/TEN의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 특히 동남아시아계(예. 중국 한족, 말레이시아인) 인종에게 카르바마제핀 투여 시 HLA-B*1502 유전자가 있는 경우 SJS/TEN 발생 감수성이 증가하는 것이 확인되었는데 유럽 인구에서는 입증되지 않았다. 참고로 대만에서는 2010년 6월부터 카르바마제핀 투여에 의한 SCAR 발생을 감소시키기 위해 투약 전 HLA-B*1502 검사에 대해 보험 급여 적용을 시작하였고 이후 카르바마제핀에 의한 SCAR 발생이 현저히 줄었다.

HLA-B*5801 유전자는 특히 알로푸리놀에 의한 SJS/TEN 발병과 예측적 관계가 있는 것으로 입증된

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

대립유전자이다. 한 연구에서 알로푸리놀에 의해 유발된 SJS/TEN 환자 51명 모두에게서 HLA-B*5801 유전자 양성 반응이 나타난 반면 알로푸리놀 내성 환자 135명 중에서는 15%에 속하는 20명에게서만 유전자 양성 반응이 나타났다. 국내에서는 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원 등의 기관이 알로푸리놀 투여 전 HLA-B*5801 사전 검사를 통해 SCAR를 예방할 수 있음을 적극적으로 알려왔으며 2021년 8월, 알로푸리놀 투여 환자에 대해 HLA-B*5801 유전자 검사 비용이 전면 급여화되었다. 따라서 알로푸리놀 투여가 필요한 환자는 최초 투여 전 1회에 한해 건강 보험 혜택을 받을 수 있게 되었다. DRESS 증후군의 경우에도 SJS/TEN과 마찬가지로 알로푸리놀과 HLA-B*58:01 유전자와의 연관성이 강력하게 나타난 바 있다.

AGEP에서는 드물긴 하나, 인터루킨-36 수용체 길항제 유전자(interleukin-36 receptor antagonist gene, IL36RN)의 돌연변이가 유전적 요인으로 제안되었다. 한편 SCAR 매커니즘의 복잡성에 더해 약물 제거를 감소시키는 것으로 알려진 CYP450 2C9 효소의 변종이 페니토인 관련 SCAR의 중요한 유전적 요인으로 확인된 바 있다.

SCAR 유발 가능성이 높은 약물

SJS의 경우 최대 60%가 약물 노출과 인과 관계가 있는 것으로 나타났다. 이외에도 감염(예. Mycoplasma 폐렴) 등 다른 요인에 의해 나타날 수 있으며 최대 20%의 사례는 특발성(idiopathic)으로 발생한다. SJS/TEN을 유발할 수 있는 잠재적인 약물로 100개 이상의 약물이 확인되었으나 강력한 연관성을 보인 것은 10여개의 약물이었다. 특히 설폰아마이드계 항생제, 항경련제(카르바마제핀, 페니토인, 라모트리진, 페노바르비탈), 알로푸리놀, 네비라핀, 특정 옥시캠(oxicam)계열의 NSAID(예. 멜록시캄, 피록시캄) 등이 SJS/TEN 발병과 관련이 큰 것으로 나타났다. DRESS 증후군 유발 관련성이 높은 약물 또한 이와 유사하며 알로푸리놀, 카르바마제핀, 라모트리진, 페니토인, 설파살라진, 반코마이신, 답손, 설파메톡사졸, 에탐부톨, 이소니아지드 등으로 알려져 있다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

[표 5] SJS/TEN 유발 가능성이 높은 약물

위험도	약 물
높음	통풍약물: allopurinol 항생제: sulfamethoxazole, sulfadiazine, sulfadoxine 위장관계: sulfasalazine 항경련제: carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin 항레트로바이러스제: nevirapine NSAID(oxicam): meloxicam, piroxicam
낮음	항생제: aminopenicillins, cephalosporins, quinolones, tetracyclines, macrolides NSAID(acetic acid): diclofenac 항경련제: valproic acid, oxcarbazepine 항우울제: sertraline
보고된 사례가 있음	Acetaminophen, corticosteroids, 기타 NSAIDs(aspirin 제외), zonisamide, lenalidomide, acetazolamide, ethambutol, mirtazapine, oseltamivir
위험에 대한 근거 없음	Aspirin, sulfonyleurea, thiazide diuretics, furosemide

(출처: ● Melissa A. Ruminski, et al. (2013). Stevens-Johnson Syndrome: What a Pharmacist Should Know. US Pharm ;38(7):69-79.)

구조적으로 유사한 약물 간 교차반응위험에 대해서는 정보가 제한적이다. 특히 항경련제의 경우 구조적 유사성으로 인해 교차 반응에 대한 우려가 클 수 있다. 레비티라세탐의 경우 고위험 항경련제와 구조적으로 다르며 SJS/TEN의 발병과 강한 연관성이 없으므로 대안이 될 수 있다. 한 연구에서 카르바마제핀 또는 페니토인 유발성 SJS를 앓은 환자 중 일부는 페니토인, 페노바르비탈, 발프로산, 카르바마제핀, 라모트리진 등의 다른 항경련제에 노출된 바 있으며 이때 내성을 나타낸 것으로 밝혀졌다. 또한 페니토인, 카르바마제핀에 의해 SJS/TEN을 앓은 환자 10명 중 9명은 발프로산으로 치료받았을 때 재발하지 않았다. 따라서 교차반응의 위험이 생각보다 크지 않을 것으로 예상하는 견해도 있으나, 이에 대해서는 추가 연구가 필요하며 조심할 필요가 있다.

SCAR의 치료 및 관리

SCAR의 치료 및 관리는 증상에 따라 단기 이환률, 사망률, 심각한 장기 후유증을 피하는 것을 목표로 하며 모든 환자에게 원인 약물 식별 및 조기 중단이 가장 필수적이다. SJS/TEN의 경우 원인 약물 조기 중단 시 예후가 더 좋고 원인 약물의 반감기가 긴 경우에는 이환율 위험이 증가한다. 급성기에는 SCAR에 의한 피부 손상으로 인해 다중 장기 부전 및 체액 손실 등이 일어날 수 있어 집중 치료(intensive care)가 필요하다. 지지 치료(supportive care)는 혈액학적 평형의 회복과 생명을 위협하는 합병증 예방을 목

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

적으로 이루어진다. 표피 박리 또는 홍피증 환자는 체액 및 단백질 손실, 저혈량증, 신부전, 열 조절 장애, 패혈증 등에 노출될 수 있으므로 가능한 한 빨리 체액 대체를 시작하고 매일 모니터링 해야 한다.

SJS/TEN 환자에게는 고열량 고단백질의 영양 공급이 필요하며 필요시 장관이나 비강, 위관을 통해 공급되기도 한다. 말초 정맥 라인은 영향을 받지 않은 피부 부위에 배치시킬 수 있다. SJS/TEN 환자는 아편유사효능제를 사용하여 점막 및 피부 파편 제거 부위의 통증이나 스트레스를 조절하는데 이때 호흡 모니터링이 필요하다. PTSD 예방을 위해 항불안제가 처방될 수 있으며 항생제를 예방적으로 사용하는 것은 권장하지 않는다. 필수적이지 않은 약물 처방은 되도록 피하는 것이 좋다.

SJS/TEN 환자의 상처는 매일 살균 치료하도록 하며 표피 박리를 최소화하는 것이 중요하다. 바셀린 등을 박리된 피부 부위에 투여하며, 화상과는 다르게 넓은 범위의 피부 조각을 적극적으로 제거하지 않도록 한다. 괴사성 표피가 자연적인 생물학적 드레싱 역할을 하기 때문에 이를 억지로 제거하지 않도록 한다. 필요한 경우 정맥 면역글로블린(IVIG) 또는 코르티코스테로이드를 지지 치료에 사용할 수 있다. 이때 스테로이드 치료를 빠르게 중단할 경우 급성 증상의 재발이 빈번히 나타날 수 있으므로 2~3개월에 걸쳐 서서히 감량하도록 하며 DRESS 증후군 치료에 IVIG는 추천하지 않는다.

대한약사회 지역의약품안전센터 사례: SCAR 유발 가능성이 높은 약물 (알로푸리놀, 카르바마제핀, 라모트리진) 이상반응 보고 현황

2013년 4월~ 2023년 동안 대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 총 203,462건 중에서 알로푸리놀, 카르바마제핀, 라모트리진과 인과성이 있는 것으로 보고된 이상사례는 각각 345건, 687건, 274건이었으며 신체기관계 분류별 보고건수는 [표 6]과 같다.

팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved © Korea Pharmaceutical Information Center

[표 6] 대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 알로푸리놀, 카르바마제핀, 라모트리진의 신체기관계 분류별 이상사례 보고건수

알로푸리놀	카르바마제핀	라모트리진
피부와 부속기관 장애(98 건)	중추 및 말초신경계 장애(205 건)	중추 및 말초신경계 장애(65 건)
위장관계 장애(80 건)	위장관계 장애(141 건)	정신질환(57 건)
전신적 질환(53 건)	피부와 부속기관 장애, 정신질환(각 105 건)	피부와 부속기관 장애(46 건)
중추 및 말초신경계 장애(35 건)	전신적 질환(43 건)	위장관계 장애(43 건)
근육·골격계 장애(15 건)	비뇨기계 질환(18 건)	대사 및 영양 질환(18 건)
정신질환(14 건)	대사 및 영양 질환(17 건)	전신적 질환, 시각장애(각 15 건)
비뇨기계 질환(10 건)	시각장애(12 건)	기타 용어(4 건)
호흡기계 질환(9 건)	호흡기계 질환(9 건)	생식기능 장애(여성)(3 건)
혈소판·출혈·응고 장애(9 건)	일반적 심혈관 질환(6 건)	비뇨기계 질환, 근육·골격계 장애(각 2 건)
대사 및 영양 질환, 간 및 담도계 질환, 일반적 심혈관 질환(각 4 건)	근육·골격계 장애, 간 및 담도계 질환, 혈소판·출혈·응고 장애(각 5 건)	호흡기계 질환, 간 및 담도계 질환, 청력 및 전정기관 장애, 적혈구 장애(각 1 건)
∴	∴	∴
합계 345 건	합계 687 건	합계 274 건

알로푸리놀은 피부 이상반응이 가장 많이 보고되었으며 카르바마제핀, 라모트리진에서는 피부 이상반응이 각각 세 번째로 많이 보고되었다. 이들 약물의 피부 이상반응의 유형별 보고건수는 [표 7]과 같다.

[표 7] 대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 알로푸리놀, 카르바마제핀, 라모트리진의 피부 이상반응 유형별 보고건수

알로푸리놀	카르바마제핀	라모트리진
발진(29 건)	가려움증(35 건)	발진(20 건)
가려움증(24 건)	발진(23 건)	가려움증(10 건)
가려움(8 건)	두드러기(10 건)	피부 발진(5 건)
탈모(6 건)	가려움(9 건)	두드러기(4 건)
두드러기(5 건)	탈모(5 건)	피부탈락, 물집발진(각 2 건)
피부 발진(4 건)	피부 발진(5 건)	탈모, 땀증가, 피부변색(각 1 건)
피부탈락, 피부염, 피부건성(각 3 건)	땀증가(3 건)	
홍반, 홍반성발진, 가려운발진, 종기증(각 2 건)	물집발진, 피부변색, 광과민반응(각 2 건)	
땀증가, 자반성발진, 그물울혈반, 생식기관발진, 손발바닥각진, 피부부종(각 1 건)	피부탈락, 피부염, 홍반, 약물발진, 다모증, 알레르기피부염, 반점피부, 홍색피부증, 생식기소양증(각 1 건)	
합계 98 건	합계 105 건	합계 46 건



약사 Point

- SCAR의 좋은 예후를 위해서는 초기 피부 병변 발생 시 신속하게 원인 약제를 확인하여 이를 중단하는 것이 가장 중요하다.
- SCAR 발생 위험이 있는 약물을 인지하고 이러한 약물을 최근에 시작한 환자에게서 새로운 발진 증상을 보고하도록 권고한다.
- SCAR가 의심되는 경우 자세한 약물 복용 내역을 수집하도록 하며, 이때 주로 지난 8주 이내에 시작한 약물에 초점을 맞추는 것이 좋다.
- 알로푸리놀, 카르바마제핀, 라모트리진, 페니토인, 페노바르비탈, 설폰아마이드계 항생제 등의 약물이 SCAR와 관련성이 높은 것으로 알려져 있다.

참고문헌

1. 김하나, et al. (2022). 소아에서 라모트리진에 의해 유발된 DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군 1예. Allergy Asthma Respir Dis 10(1):66-70, January 2022 <https://doi.org/10.4168/aard.2022.10.1.66>
2. 손성욱. (2010). 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사용해증. 약물역학위해관리학회지, 3:58-63
3. 식품의약품안전처, 한국의약품안전관리원, 중증피부이상반응특수연구회. (2016.04). 약물에 의한 중증피부이상반응.
4. 식품의약품안전처. (2017) ‘알로푸리놀 부작용 예방을 위한 유전자 검사 유용성’ 홍보 리플렛.
5. 식품의약품안전처. (2022). 2022 적극행정 우수사례집.
6. 조지원 & 윤현옥. (2020). 스티븐스-존슨증후군과 독성표피괴사용해. J. Kor. Soc. Health-syst. Pharm., Vol. 37, No. 2, 214~227.
7. Cho, Y. T., & Chu, C. Y. (2017). Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. Journal of immunology research, 2017, 1503709.



<https://doi.org/10.1155/2017/1503709>

8. De, A., Rajagopalan, M., Sarda, A., Das, S., & Biswas, P. (2018). Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Update and Review of Recent Literature. *Indian journal of dermatology*, 63(1), 30 - 40. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_582_17

9. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs [published correction appears in *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1948. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31656-2]. *Lancet*. 2017;390(10106):1996-2011. doi:10.1016/S0140-6736(16)30378-6

10. Melissa A. Ruminski, et al. (2013). Stevens-Johnson Syndrome: What a Pharmacist Should Know. *US Pharm* ;38(7):69-79.

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
