

Sulfasalazine 복용 후 발생한 DRESS (Drug Rashes with Eosinophilia and Systemic Symptoms) 증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 알레르기연구소²

김홍정¹ · 박중원^{1,2} · 홍천수^{1,2}

A Case of Sulfasalazine Induced DRESS Syndrome (Drug Rashes with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Hong Jeoung Kim¹, Jung Won Park^{1,2} and Chein-Soo Hong^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²Division of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a rather distinct severe adverse drug reaction characterized by skin rash, fever, lymph node enlargement, and single or multiple organ involvements, which starts within 8 weeks after the initiation of the drug therapy. The aromatic anticonvulsants and sulfonamides are the most common causes. The mortality rate is at least 10%. The pathogenesis is not fully understood and may be multifactorial. However, few cases of DRESS were reported, and sulfasalazine induced DRESS was not reported in Korea. We experienced a case of a 23-year-old woman who had been on sulfasalazine for 5 weeks to treat rheumatoid arthritis and then de-

veloped fever, skin rash, facial edema. She had leukocytosis ($28,200/\text{mm}^3$) with hypereosinophilia ($4,730/\text{mm}^3$), hepatitis and moderate cholestasis (alkaline phosphatase, 241 IU/L and gamma-GT, 143 IU/L). The patients did not have anti-human herpes simplex virus IgM and varicella zoster IgM antibodies. Ultrasonography showed enhanced echogenicity in liver. She was treated with high dose of steroid for 4 days and with tapered doses for 1 months, and Nacetylcystein was administered intravenously for 3 days. The patient was recovered completely. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2006;26:89-93)

Key words: DRESS syndrome, Sulfasalazine induced

서론

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)는 약물로 인한 과민성 증후군으로 약물 투여를 시작한지 8주 이내에 시작되는¹⁻³⁾ 발진, 고열, 림프절 비대와 내부장기 침범, 그리고 호산구 증다증을 특징으로 하는 심한 전신 약물 이상반응이다.⁶⁾ 방향성 항전간제와 sulfonamide가 주요 원인 약제로 알려져 있다. Sulfasalazine 또는 salazosulfapyridine은 류마티스 관절염과 척추관절염⁴⁾과 같은 관절 질환뿐 아니라, 염증성 장질환⁵⁾에도 널리 사용된다. Sulfasalazine은 다양한 약제 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다. 용량 의존적인 독성 부작용은 유전적으로 느린 아세틸레이터 표현형을 가진 개인에게 흔하며⁵⁾ 독성 부작용을 최소화하기

위해서는 낮은 용량에서 시작하여 점진적으로 적정 용량까지 증량하는 방법이 추천되고 있다. 용량 비의존적인 과민 반응은 훨씬 드물지만 치명적일 수 있다. 이 경우 나타나는 주요 임상 증상은 피부 발진, 혈액학적 이상과 중요 장기 침입 소견이 동반되는 경우가 많다. Sulfasalazine에 의한 DRESS 증후군은 국외의 경우 몇 예¹⁷⁾의 보고가 있지만, 국내의 경우 베타락탐 항생제(아목사실린), 세팔로스포린 항생제, Enflurane 등에 의한 심한 전신반응의 증례 보고는 있으나, 아직 sulfasalazine에 의한 DRESS 증후군에 대한 보고는 없는 실정므로, 본 증례에서는 류마티스 관절염 환자에서 sulfasalazine 사용 후 발생한 DRESS 증후군 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

환자: 정○정, 여자, 23세

주소: 고열, 피부발진, 얼굴부종

현병력: 내원하기 6개월 전 류마티스 관절염 진단받고 본

책임저자 : 홍천수, 서울특별시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실, 우: 120-752
Tel: 02) 2228-1940, Fax: 02) 393-6884
E-mail: cshong@yumc.yonsei.ac.kr
접수: 2005년 11월 14일, 통과: 2006년 2월 24일

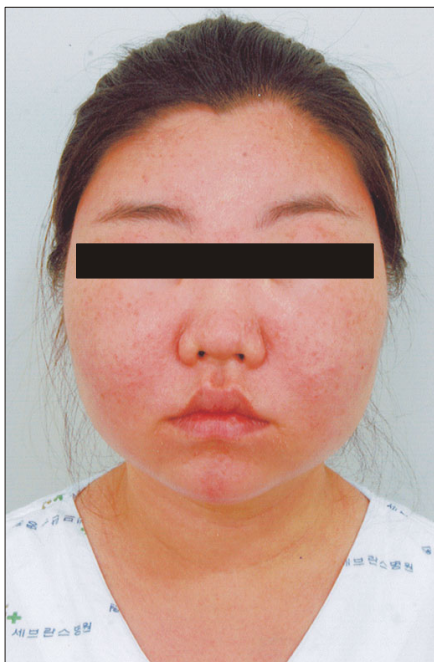


Fig. 1. Multiple erythematous macules and pin head sized purpuras in whole body at hospital day 4 (after steroid therapy for 4 days).

원 류마티스 내과 외래에서 경과 추적 관찰 도중, 내원 5주 전부터 sulfasalazine을 매일 1 g씩 복용한 이후 내원 5일전부터 상기 증세 발현되어 본원 응급실로 내원하였다.

과거력 및 가족력: 6개월 전 류마티스 관절염 진단 후 류마티스 내과 외래에서 약물 치료 중이었고, 그 외 특이병력은 없었다.

진찰소견: 내원 당시 환자는 급성 병색이었으며 혈압은 130/100 mmHg, 맥박 96회/분, 호흡수 26회/분, 체온 39°C였다. 결막은 창백하지 않았으며 공막에 황달 소견도 관찰되지 않았다. 흉부 청진상에서 특이 소견은 없었으며, 양측 서혜부에서 약 1.5 cm의 림프절이 촉진되었다. 안면부 부종 (Fig. 1)과 전신의 피부 발진 (Fig. 2)이 관찰되었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 혈색소 12.3 g/dL, 헤마토크리트 34.5%, 백혈구 28,020/mm³ (중성구 38.5%, 림프구 34.5%, 호산구 16.9%), 혈소판 345,000/mm³이었으며, 흉 호산구수는 4,730/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서 총단백 5.7 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, AST/ALT 120/187 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, Alkaline phosphatase 241 IU/L, gamma-GT 143 IU/L, LDH는 1280 IU/L이었다. 혈액과 객담, 소변 등에서 박테리아 균주는 동정되지 않았다. 혈청검사서 human herpes simplex virus과 varicella-zoster 특이 IgM 항체 음성, 그리고 B형 간염의 S항원은 검출되지 않았다. 피부 조직 검사에서는 혈관주변에 림프구의 염증성 침윤 소견이 관찰되었다.



Fig. 2. Facial edema and rashes at hospital day 4 (after steroid therapy for 4days).

방사선 검사 소견: 내원 당시의 흉부 단순 촬영에서 특이 소견은 없었으며, 입원 5일째 시행한 복부 초음파 촬영에서는 초음파 음영이 증가된 소견 외에 특이 소견이 없었다.

치료 및 경과: 환자는 DRESS 증후군 진단하에 입원 당일 부터 4일간 고용량의 부신피질 스테로이드(methylprednisolone 3 mg/kg/day)와 N-acetylcystein 24 g을 정주하였다. 입원 4일째 피부 조직 검사를 시행하였고, 입원 6일째 복부 초음파를 촬영하였다. 고용량의 부신피질 스테로이드를 사용하면서 피부 발진과 얼굴 부종이 호전되었으며, 호산구 수치는 170/mm³까지 감소하고 AST/ALT도 34/89 IU/L로 호전되어 입원 5일째에 경구 스테로이드(prednisolone) 60 mg으로 감량하였다. 감량 이후에도 재발 소견 보이지 않고 발열 소견 더 이상 없었으며 얼굴 부종과 전신의 피부 발진이 호전되어 입원 12일째 퇴원 후 경구 스테로이드를 감량하면서 1개월간 사용하였다. 환자는 현재 완전히 회복된 상태로 외래에서 경과 추적 관찰 중이다.

고 찰

DRESS 증후군으로 진단을 위해 다음 3가지 조건, 1) 약물로 인한 피부발진, 2) 호산구 증가증 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 또는 비정형 림프구(atypical lymphocyte)의 관찰, 3) 적어도 다음 중 한 가지의 전신 증상: 직경 2 cm 이상의 림프절 증대, transaminase 수치가 정상치의 2배 이상, 간질성 신증, 간질성 폐질환 또는 심근 침범 소견이 관찰되어야 한다.⁶⁾ 본 증례의 경우 3가지 기준을 모두 충족하여 DRESS 증후군으로 진단 내리는 데 어려움이 없었다. DRESS 증후군은 일반적으로 임상소견만으로도 진단하는데 큰 어려움이 없다. 다만 원인

유발 약제로 여러가지 약물이 가능성이 있었던 경우 원인 약제 규명이 어려운 경우가 종종 있다. DRESS 증후군이 완전히 치료되고 8주가 지난 후에 원인 유발 가능 약물들을 가지고 피부 첩포 검사를 시행하여, 원인 약제를 진단한 예가 보고되고 있다.¹⁵⁾ 이 검사는 특이성이 100%는 아니지만 의심되는 약제에 대해 양성 결과를 보일 경우 원인 약물을 확진하는 데에 도움이 된다.

방향성 항전간제(phenytoin, phenobarbital, carbamazepine)와 항균성 sulfonamide는 DRESS 증후군을 일으키는 가장 흔한 두 약물군으로 투여 받은 환자의 0.1~0.01%에서 발생한다. 그 이외에 DRESS 증후군을 유발할 수 있는 약물로 lamotrigine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, gold, phenylbutazone, hydantoin, allopurinol, hydrochlorothiazide, cyclosporine, calcium channel blockers와 mexiletine, fluoxetine, dapsone, terbinafine, metronidazole, minocycline, captopril 등이 보고된 바 있다.^{2,3,11-13)}

피부 발진은 일반적으로 치료 시작 후 약 1~8주에 시작된다. 이 병변은 처음에는 몸통에서 시작되어 몸의 다른 부분으로 퍼져나간다. 피부 병변은 반구진성 발진의 침윤과 안와 주위에 잘 나타나며, 현저한 얼굴 부종이 특징이고, 박탈성 피부염이 일어나기도 한다. 초기의 부종을 동반한 반구진성 병변은 수포, 소포 또는 농포로 변할 수 있으며, 림프절, 간, 비장의 종대뿐 아니라, 고열과 전신상태의 저하가 관찰된다.

본 증례에서는 sulfasalazine 복용 5주 후에 피부발진이 발현되었으며 임상 양상으로는 38도 이상의 고열과 전신상태의 저하 소견이 관찰되었다. 말초혈액검사는 흔히 호산구 증다증, 림프구 증가증을 동반한 백혈구 증다증을 보이며, lactic dehydrogenase 수치는 흔히 상승되어 있다. DRESS 증후군과 동반되는 장기 침범으로는 세포용해성 간염이 흔한 것으로 알려져 있으며, 본 증례에서도 급성 간염 소견을 보였고 외국의 증례 보고들^{8,15,17)}에서도 혈액 검사상 간 수치의 상승 소견이 동반된 경우가 많았다. 또한 전격성 간염, 호산구성 간질성 폐질환, 간질성 신질환, 심장막염, 심근염과 췌장염 등이 발생할 수 있으며^{6,12)} 치명적인 다장기부전으로 발전할 수도 있다. DRESS 증후군은 약 10% 정도의 높은 치명율을 보이며⁶⁾ 사망 원인으로는 호산구의 침윤에 의해 매개되는 간손상이 가장 흔하고^{2,3,11,12)} 심막염, 심근염, 수막뇌염에 의해서도 사망할 수 있다. 본 예에서는 말초 혈액 검사상 호산구 증다증과 백혈구 증다증의 소견은 보였으나 말초혈액검사에서는 림프구 증다증의 소견은 보이지 않았다. 다른 국외 보고와 비교할 때 DRESS 증후군의 임상 양상에는 큰 차이가 없었다.

DRESS 증후군과 감별해야 하는 질환인 약물성 가성림프종은 약물을 투여한 후 오랜 기간에 걸쳐 증상이 서서히

발현되며, 임상적 증상이 덜 현저하고, 체질적 증상이 없으며 피부 병변이 피부 림프종(cutaneous lymphoma)을 시사하는 조직학적 변화를 동반한 결절을 포함하는 등의 소견을 보인다. 본 증례의 경우에는 위의 어떤 것에도 해당되지 않아 이를 배제할 수 있었다.

DRESS 증후군의 병태생리는 아직 완전히 이해되지는 않았지만, 면역학적 기전과 더불어 약물 해독과정을 포함하는 요인이 관여하는 것으로 생각되고 있다.^{2,3,11-13)} 유력한 가설로는 원인 약물의 활동성 대사물의 생성과 해독에 이상이 생겨 과민성이 유도된다는 것이다. 항전간제에 의한 DRESS 증후군은 arene oxide로서 알려진 독성 대사물의 축적을 유발하는 epoxide-hydrolase 결핍과 연관되어 있다고 알려져 있다. 이러한 대사물의 독성효과는 면역학적 반응을 유발시키고, sulfone derivative dapsone과 함께 불완전한 수산화로 인해 nitrosamine과 같은 반응성 대사물이 축적된다. 또한 DRESS 증후군에 대한 가족력을 가진 환자, 느린 아세트알데히드, 혹은 HIV 등에서 DRESS 증후군이 발생할 위험성이 증가하는 것에서 알 수 있듯이, 유전적 소인도 병인과 연관이 있는 것으로 생각된다.^{4,17)} 또한 HIV 감염 또는 암환자에서 DRESS 증후군이 호발하는데, 이들에서는 세포 내에 glutamate가 증가되고, 항산화제로 작용하는 cysteine과 glutathione이 감소되어 체내 단백질과 합텐 결합이 되는 대사체 생성의 증가 소견을 보인다.

최근 들어 DRESS 증후군의 발병에 human herpes virus 6 (HHV-6) 감염이 관여한다는 보고가 있다.^{1,13)} 바이러스 감염은 흔히 약물 알레르기를 잘 유발하는 요인으로 알려져 있다. Epstein-Barr virus에 의한 감염성 단핵구증 환자에서 ampicillin에 의한 발진이 잘 발생한다는 사실은 입증되어 있으며, AIDS 환자에서 약물 알레르기가 흔한 것도 널리 알려져 있는 사실이다. HHV-6도 특이적으로 DRESS 증후군의 발생을 촉진할 가능성이 있다. 일반 인구를 대상으로 할 때, HHV-6 감염은 일반적으로 증세가 없고 태어나서 2살 이내에 대부분의 사람들이 걸려 있다. 아직까지 HHV-6의 병태생리학적 역할은 명확하지 않지만, DRESS 증후군의 대부분의 경우에서 항 HHV-6 역가가 상승되어 있는데, 이는 HHV-6의 초기 감염 또는 재활성을 암시하는 것으로 생각한다. HHV-6가 DRESS 증후군에 관여하는 기전으로 여러 가설들이 제시되고 있다. HHV-6가 면역학적, 유전학적 소인을 가진 환자에서 방아쇠 인자로 작용한다는 설, HHV-6가 약물 대사를 방해한다는 설도 있다. 또한 최근 연구에서도 DRESS 증후군이 의심되는 경우 HHV-6에 대한 면역학적 검사를 한 결과 활동성 감염을 시사하는 소견이 관찰되었다.^{8,10)} 본 증례에서는 항 HHV-6 역가에 대한 검사는 시행하지 못하였다.

류마티스 관절염 환자에서 발생한 DRESS 증후군은 현재까지 단지 5예만이 보고되었다.^{8,9,14)} 평균적으로 발진은 sulfasalazine을 시작한 후에 2~3주 후에 발생한다. Brooks 등은⁹⁾ 이들 환자의 치료로 sulfasalazine을 끊고 수개월간 고용량 스테로이드 치료를 할 것을 제시하였으나 현재 치료는 표준화되어 있지 않다. DRESS 증후군의 치료에서 가장 중요한 것은 원인 약제를 신속히 중단하는 것이며, 이는 사망률을 낮추는 가장 중요한 요인으로 알려져 있다.¹⁶⁾ 치료와 경과 추적 관찰은 수개월에서 1~2년까지 지속되어야 한다. 회복 여부를 결정하는 데에는 수주에서 수개월이 필요하다. 특히 항전간제와 관련된 예에서 일찍 치료를 중단할 경우 재발된 예들이 많이 보고되어 왔다. 부신피질 스테로이드는 가장 널리 사용되는 약물이지만, 그 용량은 증례 보고에 따라 매우 다양하다. 전신성 코르티코스테로이드는 지연성 과민반응의 증상을 경감시킬 수 있고 생체 조건 내에서 호산구 활성화에 중요한 IL-5 생성을 억제하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 또한 DRESS 증후군에서 조직 내에 호산구가 침윤될 경우 장기 손상을 유도할 수 있기 때문에 코르티코스테로이드는 그 치료에 있어서 중요 역할을 할 것으로 생각한다. 여러 증례 보고들이 코르티코스테로이드 투여에 의해 극적으로 호전됨을 보고하였다.¹⁸⁾ 고용량의 부신피질 스테로이드 치료 후에는 유지 용량으로 감량해야 한다. 전신성 스테로이드를 감량하거나 끊은 후에 재발된 보고들이 있다.¹⁸⁾ 이는 DRESS 증후군 환자에서 스테로이드가 치료적 역할이 있음을 암시한다. 여러 저자들은 내부 장기 침범이 존재할 때 스테로이드를 사용할 것으로 제안하고 있다.^{3,11,18)} 그러나 스테로이드에 대한 의존성이 생겨 감량과정에서 반복적으로 임상 또는 검사실 소견에서 악화될 수 있다. 또한 스테로이드 투여에 의해 면역기능이 저하될 수 있고, 이로 인해 급성기에 기회감염의 위험이 증가하므로, 주의를 기울여야 한다. 또한 스테로이드는 반응 약물 대사 산물에 대한 림프구 감수성을 증가시켜 이차적으로 피부와 장기의 병변을 유발할 수 있기 때문에 부신피질 스테로이드를 사용한 치료의 적절성에 대해서는 아직 논란의 여지가 남아 있다.

N-acetylcysteine (NAC)는 약물 독성의 다양한 유형에 대해 효과적이고 안전하다고 알려져 있으며 특히 심한 sulfasalazine에 의한 약물반응을 보이는 소수의 환자뿐만 아니라, 아세트아미노펜 과용 투여에 의한 경우에도 도움이 되는 것으로 알려져 있지만¹⁹⁾ 적정 용량은 아직 결정되어 있지 않다. NAC는 항전간제를 포함하는 여러 약물의 해독 과정에 관여하는 물질인 glutathione의 전구물질로 알려져 있고 각 막 세포 내에서 ICAM-1의 표현과 염증성 사이토카인의 생성을 조정하기 때문에 과민성 반응의 기전에 관여하는 면

역 반응을 억제할 것으로 생각된다. 항전간제에 의한 DRESS 증후군에서도 고용량의 N-acetylcysteine을 사용한 후에 임상적, 생화학적 호전을 보였다는 보고들이 있다.²⁰⁾

저자들은 아직 국내에서 보고되지 않은 류마티스 관절염 환자에서 sulfasalazine에 의한 DRESS 증후군의 임상적 진단과 치료 후 호전된 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

결 론

저자들은 류마티스 관절염 치료를 위해 약 5주간 sulfasalazine을 사용한 후에 DRESS 증후군이 발생한 23세 여자를 고용량 스테로이드와 N-acetylcysteine을 사용하여 좋은 치료 효과를 보인 1예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. A proposed consensus nomenclature for the drug induced multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:875
- 2) Tas S, Simonart T. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). *Acta Clin Belg* 1999;54:197-200
- 3) Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999;26:718-22
- 4) Pinals RS. Sulfasalazine in the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:246-59
- 5) Amos RS, Pullar T, Bax DE, Situnayake D, Capell HA, McConkey B. Sulfasalazine for rheumatic arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J* 1986;293:420-3
- 6) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;1:250-7
- 7) Merrin P, Williams IA. Meningitis associated with sulphasalazine in a patient with Sjögren's syndrome and polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:645-6
- 8) Fabrice M, Jean CN, Denis F, Eric T, Danial W. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2005;72:82-5
- 9) Brooks H, Taylor HG, Nichol FE. The three week sulphasalazine syndrome. *Clin Rheumatol* 1992;11:566-8
- 10) Malika I, Nelly K, David DB. DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Int Med* 2003;14:498-500
- 11) Callot V, Roujeau JC, Bagot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome: Two different clinical entities. *Arch Dermatol* 1996;132:1315-21

- 12) Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85
 - 13) Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: What is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357-64
 - 14) Pettersson T, Gripenberg M, Molander G, Friman C. Severe immunological reaction induced by sulphasalazine. *Br J Rheumatol* 1990;29:239-40
 - 15) Ghislain PD, Bodarwe AD, Oliver V, Dominique T, Liliane M, Lachapelle JM. Drug-induced eosinophilia and multisystemic failure with positive patch test reaction to spironolactone: DRESS syndrome. *Acta Derm Venereol* 2004;84:65-8
 - 16) Queyrel V, Catteau B, Michon-Pasturel U, Fauchais AL, Delcey V, Launay D. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome after sulfasalazine and carbamazepine: report of two cases. *Rev Med Interne* 2001;22:582-6
 - 17) Hellman C, Lonnkvist K, Hedlin G, Hallden G, Lundahl J. Down-regulated IL-5 receptor expression on peripheral blood eosinophils from budesonide-treated children with asthma. *Allergy* 2002;54:323-8
 - 18) Chopra S, Levell NJ, Cowley G, Gilkes JJH. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996;134:1109-12
 - 19) Gabay C, De Bandt M, Palazzo E. Sulphasalazine-related life-threatening side effects: is N-acetylcysteine of therapeutic value? *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:417-20
 - 20) Tas S, Simonart T, Heenen M. Angio-oedema caused by high doses of N-acetylcysteine in patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2001;145:856-7
-