

Allopurinol 투여 후 발생한 심한 약물 이상 반응 13예의 임상적 고찰

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 서울대학교 의학연구원², 분당서울대학교병원 내과³,
동국대학교 의과대학 일산병원 피부과학교실⁴

송우정^{1,2}·이상민^{1,2}·양민석^{1,2}·이소희^{1,2}·권혁수^{1,2}·김덕인^{1,2}·박창한^{1,2}·손성욱^{1,2}·김상현^{1,2}
박흥우^{1,2}·장윤석^{1,2,3}·김선신^{1,2}·김윤근^{1,2}·이애영⁴·조상현^{1,2}·민경업^{1,2}·김유영^{1,2}

Analysis of 13 Cases of Severe Drug Reactions due to Allopurinol

Woo-Jung Song^{1,2}, Sang-Min Lee^{1,2}, Min-Seok Yang^{1,2}, So-Hee Lee^{1,2}, Hyouk-Soo Kwon^{1,2}, Deok-In Kim^{1,2}, Chang-Han Park^{1,2}, Seong-Wook Sohn^{1,2}, Sang-Heon Kim^{1,2}, Heung-Woo Park^{1,2}, Yoon-Seok Chang^{1,2,3}, Sun-Sin Kim^{1,2}, Yoon-Keun Kim^{1,2}, Ae-Young Lee⁴, Sang-Heon Cho^{1,2}, Kyung-Up Min^{1,2} and You-Young Kim^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, ²Seoul National University Medical Research Center, Seoul, ³Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, ⁴Department of Dermatology, Dongguk University International Hospital, Dongguk University College of Medicine, Goyang, Korea

Background: Allopurinol-induced hypersensitivity reactions are rare but increasing recently in clinical practice; however, little has been known about its clinical characteristics and underlying mechanism.

Objective: The goal of this study was to obtain more accurate information on the clinical feature and course of allopurinol-induced hypersensitivity reactions.

Method: We retrospectively reviewed medical records of 13 patients diagnosed with allopurinol-induced severe cutaneous adverse drug reactions between September, 2003 and April, 2006.

Result: All patients (n=13) showed skin rash as an initial

manifestation. Eleven patients had severe skin rash and multiple organ involvements such as peripheral blood eosinophilia, hepatitis, or renal dysfunction. They were diagnosed with drug hypersensitivity syndrome (n=5), Stevens-Johnson syndrome (n=5), or toxic epidermal necrolysis (n=1). There was one mortality with toxic epidermal necrolysis.

Conclusion: Allopurinol-induced hypersensitivity is associated with significant morbidity, and potentially life-threatening. Therefore, attention should be given when prescribing allopurinol. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2006; 26:225-232)

Key words: Allopurinol, Drug eruption, Drug hypersensitivity

서 론

Allopurinol (4-hydroxypyrazolo[3, 4-d]pyrimidine)은 1956년 백혈병 치료에서 6-mercaptopurine의 치료 효과를 높이기 위한 보조제로 개발되었으나, 혈중 요산 수치를 저하시키는 효과를 보여 1963년부터 통풍을 동반한 고요산 혈증의 치료에 널리 사용되기 시작한 약제이다. 기전적으로는 xanthine oxidase 억제제 역할을 하여 hypoxanthine이 xanthine으로 대사

되는 과정과 xanthine이 uric acid로 대사되는 과정을 방해하여 혈중 요산 농도를 낮추는 역할을 한다.^{1,2)}

대부분의 경우 큰 부작용 없이 사용되고 있는 allopurinol은 약 2%에서 피부 발진 등 경미한 부작용을 발생시키는 것으로 보고되며, 약 0.4%의 환자 군에서 심한 피부 발진, 신기능 이상, 간기능 이상, 호산구 증다증 등 심각한 문제가 발생하는 것으로 알려져 있다. 다발성 장기 부전이 동반된 경우의 사망률은 25%까지 이른다. Allopurinol에 의한 약발진 또는 과민반응 증후군의 발생 기전에 대해서는 아직 불명확하지만, 신기능 이상 또는 thiazide를 복용중인 경우에 더욱 호발 한다는 점에서 신장으로 배설되는 oxypurinol과의 관련성, 면역학적 기전, 또는 바이러스 감염과의 관련성 등이 주목받고 있다.^{3,4)}

Allopurinol 과민반응에 대해 국내에서 증례들이 보고되어 왔지만, 임상양상과 경과, 그리고 병태생리 등에 대해서는 아직

본 연구는 보건복지부(03-PJ01-PJ13-GD01-0002) 연구비 지원에 의해 이루어졌음.

책임저자 : 민경업, 서울시 종로구 연건동 28번지

서울대학교 의과대학 내과학교실, 우: 110-766

Tel: 02) 2072-3286, Fax: 02) 742-3286

E-mail: drmin@snu.ac.kr

접수: 2006년 6월 21일, 통과: 2006년 8월 8일

자료가 부족한 실정이다. 이에 저자들은 13예의 allopurinol 과민반응 환자의 증례를 분석하여 그 임상 양상을 분석하였다.

대상 및 방법

2003년 9월부터 2006년 5월까지 서울대학교병원 알레르기내과, 분당 서울대학교병원 알레르기내과, 그리고 을지병원 피부과에 피부 발진으로 의뢰되어 입원치료 받았던 환자 중 원인약물이 allopurinol로 진단된 예에 대하여 후향적 조사를 시행하였다. Allopurinol 과민반응 증후군의 진단은 Singer와 Wallace 등이 제시한 진단기준¹⁾을 따랐다(Table 1).

의무기록을 통하여 환자들의 투약력, 기저질환 유무, 임상증상, 신체검진 소견, 말초혈액검사 소견, 간기능 검사 소견, 혈청 크레아티닌 수치 등을 조사하였다.

경과 관찰을 위해 활력징후, 간호 기록지를 포함하여 말초혈액의 백혈구 및 호산구 수치, 혈청 간효소 수치, 그리고 혈청 크레아티닌 수치를 추적관찰 하였다.

신기능 저하 및 급성 간염은 각각 혈중 크레아티닌 1.4 mg/dL 이상(만성 신부전 환자의 경우 혈중 크레아티닌 수치의 증가) 및 혈청 aspartate aminotransferase (AST) 혹은 alanine aminotransferase (ALT) 수치의 정상 범위 2배 이상의 증가로 정의하였다.

결 과

연구 기간 동안 allopurinol에 의한 임상 질환으로 판단된 경우는 13예 있었으며, 이 가운데 2예에서 전신적 피부발진 소견을 보였고, 11예에서 다발성 장기침범이 동반된 임상양상을 보였다. 11예 가운데 allopurinol에 의한 drug hypersensitivity syndrome (DHS)이 5예, Stevens Johnson syndrome (SJS)이 5예, 그리고 toxic epidermal necrolysis (TEN)가 1예로 진단되었다(Table 2A, B).

1. 임상 소견

전체 13예 가운데 남자가 9예, 여자가 4예였으며, 연령 분포는 28세에서 84세까지였고, 평균값은 53.7세였다. 13예 모두에서 전신의 피부 발진 및 발열 증상이 주된 초기 증상이었으며, 그 외 피부 가려움증, 안검 및 얼굴 부종 등이 동반되었다. 증상이 나타나기까지 allopurinol 복용 기간은 7일에서 64일로 다양하였고, 평균값은 34.3일이었다. 복용량은 1일 100 mg부터 300 mg까지로 다양하였고, 10예에서 1일 100 mg을 복용 중이었다. 1예에서는 만성 신부전이 있었음에도 200 mg을 처방받았다.

기저질환별로 구분하였을 때, 만성 신부전의 병력이 있는 환자는 7예로 가장 많았으며, 고혈압이 3예, 간경변증이 2예, 당뇨 및 고지혈증이 각각 1예 있었다. 과거력상 약물 부작용 또는 약물 알레르기 병력은 없었다. 5예에서는 이뇨제를 병행투여하고 있었다. Allopurinol이 처방된 계기를 살펴보면, 7예에서 무증상 고요산 혈증에서 혈중 요산 수치 저하의 목적으로 처방되었고, 5예에서 통풍성 관절염의 치료를 위해 처방되었다. 1예에서는 급성 백혈병의 항암치료 시작 전 요 알칼리화 목적으로 처방되었다.

피부 발진의 양상을 살펴보면, 1예에서 독성 표피 괴사 소견을 보였고, 5예에서 다형홍반(erythema multiforme) 또는 SJS의 소견을 보였다. 나머지 7예에서는 전신적인 반점구진상 발진의 양상이었다. 신체 검진 소견상 림프절이나 간비장의 종대는 13예 모두에서 관찰되지 않았다.

2. 검사 소견

Allopurinol에 의한 과민반응 13예 중 간염 및 신기능 악화, 그리고 말초혈액 호산구 증다증은 8예, 백혈구 증다증이 7예, 각막염이 2예 있었다. 백혈구 감소증은 TEN 1예 및 SJS 1예에서 관찰되었다. 신기능 악화 8예 중 신장 생검을 시행한 1예에서는 간질성 신장염의 소견을 보였다.

말초 혈액의 백혈구 수치의 중앙값은 11,280/mm³이었으

Table 1. Suggested criteria for the diagnosis of allopurinol hypersensitivity syndrome, according to Singer and tallace¹⁾

1) Documented intake of allopurinol
2) Lack of exposure to a different drug causing a similar clinical picture
3) Presence of at least 2 major criteria or 1 major and 1 minor criteria
a) Major criteria
I. Worsening renal function
II. Acute hepatocellular injury
III. Rash, manifesting by toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme, diffuse maculopapular rash or exfoliative dermatitis
b) Minor criteria
Fever, leukocytosis, and eosinophilia

Table 2A. Clinical features of cases of allopurinol hypersensitivity

Patient number	Gender/Age	Dose of allopurinol (mg)	Incubation period (days)	Cause of prescription	Comorbidity	Concomitant use of diuretics	Cutaneous type	Diagnosis
1	M/50	300	7	Urine alkalinization	Leukemia	-	MPE	Drug eruption
2	M/61	100	7	Gout	-	-	MPE	Drug eruption
3	M/28	100	60	Gout	-	-	MPE	DHS
4	M/52	100	10	Gout	-	-	MPE	DHS
5	F/84	100	30	Gout	CRF, HT	Yes	MPE	DHS
6	F/58	100	40	Hyperuricemia	CRF	Yes	MPE	DHS
7	M/40	100	21	Hyperuricemia	CRF	-	MPE	DHS
8	F/65	100	28	Hyperuricemia	CRF	-	B&ED < 10% of BSA, N (-)	SJS
9	F/68	200	45	Hyperuricemia	Dyslipidemia, HT	Yes	Exfoliation and erythema	SJS
10	M/38	100	18	Gout	-	-	EM	SJS
11	M/36	100	25	Hyperuricemia	CRF	Yes	c/w SJS on skin Bx	SJS
12	M/54	100	64	Hyperuricemia	CRF, LC	Yes	B&ED < 10% of BSA, N (-)	SJS
13	M/64	200	45	Hyperuricemia	CRF, DM, HT, LC	-	B&ED > 70% of BSA, N (+)	TEN

CRF = chronic renal failure; HT = hypertension; LC = liver cirrhosis; DM = diabetes mellitus; MPE = maculopapular eruption; B = blisters; ED = epidermal detachment; BSA = body surface area; N = Nikolsky's sign; EM = erythema multiforme; c/w = consistent with; Bx = biopsy; DHS = drug hypersensitivity syndrome; SJS = Stevens Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis.

Table 2B. Clinical features of cases of allopurinol hypersensitivity

Patient number	Leukocytosis	Eosinophilia	AST/ALT (IU/L)	Creatinine (mg/dL)	Fever	Oral mucosa involvement	Ocular involvement	Lymph node enlargement
1	-	-	14/21	1.1	-	-	-	-
2	-	-	60/45	1.3	-	-	-	-
3	+	-	34/103	1.3	+	-	-	-
4	+	+	76/68	1.4	+	-	-	-
5	+	+	47/110	2.0	+	-	-	-
6	+	+	24/20	2.5	-	-	-	-
7	+	+	251/440	3.9	+	-	-	-
8	-	+	929/1,520	3.8	+	+	-	-
9	+	+	148/101	1.5	+	+	Keratitis	-
10	-	+	38/73	1.2	+	+	Keratitis	-
11	+	+	15/69	4.0	+	+	-	-
12	Leukopenia	-	17/25	3.5	+	+	-	-
13	Leukopenia	-	93/33	2.3	+	+	-	-

며, 930/mm³부터 28,590/mm³까지의 분포를 보였다. 백혈구 증다증은 7예에서 관찰되었고 백혈구 감소증이 2예에서 관찰되었다. 말초 혈액의 호산구 분획은 0%에서 26.1%까지의

분포를 보였고, 8예에서 말초 혈액에서의 호산구 수치의 증가 소견이 관찰되었다.

10예에서 혈청 AST 혹은 ALT 수치의 상승 소견이 관찰되

었는데, 2예는 정상 범위(AST 0~35 IU/L, ALT 0~35 IU/L)의 2배 미만, 8예는 정상 범위의 2배 이상의 증가 소견을 보였다. 혈중 빌리루빈 수치 또는 alkaline phosphatase 수치 등은 정상범위였다(Table 2B).

과거의 신기능 검사 결과를 확인할 수 있었던 10예에서 혈청 크레아티닌 수치의 평균값은 1.5 mg/dL (0.9~2.0 mg/dL)로 조사되었으며, 병원 내원 시 10예 모두 혈청 크레아티닌 수치가 평균값 2.2 mg/dL (1.1~4.0 mg/dL)로 증가한 소견을 보였다.

3. 치료 및 경과

13예 모두에서 내원 즉시 원인 약물을 중단하고, 항히스타민제와 국소 스테로이드 제제 등 대증적인 치료가 시작되었고, 피부 병변이 심각한 경우에는 적절한 피부 관리를 시작하였다. 심한 피부 발진 또는 장기 침범 소견을 보인 11예 가운데 9예에서 전신적 스테로이드제가 투여되었다. 2예(DHS 1예, SJS 1예)에서는 초기 진단의 어려움 및 감염증 등의 이유로 전신적 스테로이드제가 투여되지 못하였다.

피부 증상만 있었던 2예에서는 대증적 치료만으로 원인 약물 중단 후 2주 이내에 피부 증상이 저절로 호전되는 경과를 보였다. TEN이 발생하였던 1예는 패혈증 및 다발성 장기 부전에서 회복되지 못하고 사망하였다.

전신적 스테로이드제 투여를 받았던 DHS 4예와 SJS 4예에서는 입원기간은 2주에서 2개월까지로 다양하였는데, SJS 환자에서는 발열 및 감염증 등의 이유로 입원 치료 기간이 좀 더 긴 편이었다. 전신적 스테로이드제를 사용한 11예에서 스테로이드제의 사용기간은 2주에서 400일 이상까지로 다양하였으며, 퇴원 후 피부발진 및 발열, 말초혈액 호산구 증다증의 재발 및 악화 등의 이유로 전신적 스테로이드제의 감량이 늦어져 300일 이상 사용했던 경우가 3예 있었다. 입원 기간이나 스테로이드 복용기간은 환자의 기저 신기능이나 신기능 저하 정도와 무관하였다.

전신적 스테로이드제 투여를 받았던 DHS 4예에서 발열은 스테로이드제 투여 후 2~3일 이내에 소실되었으며, 피부 발진 및 말초혈액 호산구증다증은 그 호전 경과가 비교적 느렸고, 간효소 수치 및 혈중 크레아티닌 수치는 2주 이내에 모두 정상화되는 경과를 보였다. 다만 특징적으로 4예 중 3예에서 스테로이드제 투여 10일~3주 시점에 발열, 피부 발진 및 호산구 증다증이 일시적으로 다시 악화되는 경과를 보였다.

전신적 스테로이드제 투여를 받지 않았던 DHS 1예에서 경과를 관찰한 결과, 보존적 치료 후 3주경에 발열이 소실되고 간효소 수치 및 혈중 크레아티닌 수치가 정상화되었으나 혈중 호산구 수치는 내원 초기의 약 2,000/mm³의 수치

에서 2개월까지 정상화되지 않는 것이 관찰되었다.

고 찰

약물 알레르기 질환에서 증상이 나타나는 가장 흔한 신체 장기는 피부이다. 대부분의 약물이 약 1%의 복용자에서 약 발진을 유발하지만, allopurinol은 cephalosporin, sulfonamide, 그리고 carbamazepine 등과 함께 다른 약물보다 높은 빈도인 약 3% 이상에서 약발진을 발생시키는 것으로 알려져 있다.⁹⁾

본 연구에서 allopurinol에 의한 피부 발진은 반점구진상 발진부터 SJS, 그리고 TEN에 이르기까지 다양하였다. 장기 침범 소견 없이 반점구진상 발진만 있었던 2예에서 잠복기는 7일이었고, 장기 침범을 동반한 11예에서 잠복기는 1일부터 64일까지였다. 기존 문헌 보고에서 잠복기는 1일부터 728일까지로 다양한 것으로 알려져 있다.¹⁾ 호산구 증다증과 다발성 장기 침범을 동반하는 경우를 구분하여 약물 과민반응 증후군(drug hypersensitivity syndrome, DHS), 또는 DRESS(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)라고 지칭한다. Allopurinol에 의한 과민반응 증후군은 림프절 비대가 대부분 관찰되지 않으며 신기능 이상이 흔히 동반된다는 점에서 다른 약제에 의한 과민반응 증후군과는 차이가 있는 것으로 알려져 있는데, 본 연구 또한 일치하는 결과를 보였다.^{6,7)}

혈액학적 이상반응 가운데 백혈구 감소증은 13예 중 2예(SJS 1예, TEN 1예)에서 관찰되었는데, 발생기전에 대해서는 명확하지 않다. 일반적으로 SJS과 TEN에서 그 발생 빈도는 흔하며, DHS에서는 드문 것으로 알려져 있다.⁸⁾ 백혈구 감소증은 SJS와 TEN에서 나쁜 예후를 시사하는 인자로 보고된 바 있으며,⁹⁾ 본 연구의 SJS 1예는 G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) 치료 후 회복되었지만, TEN 1예는 패혈증이 병발하여 사망하였다.

한편, allopurinol에 의한 과민반응은 기존의 신기능 저하가 있거나, 신기능에 따라 약제 용량을 조절하지 않은 경우, 그리고 thiazide 등 이뇨제를 사용 중인 경우에 호발하는 것으로 알려져 있으나, 그 이유에 대해서는 아직 명확하지 않다.¹⁰⁾ 그간 제시된 가설 중 allopurinol의 대사물인 oxypurinol의 축적과 관련지어 설명하는 방법이 현재로서는 가장 설득력 있다. Oxypurinol은 xanthine oxidase의 비경쟁적 억제제로서, 혈중 요산치를 낮추는 데 역할을 하는 주요 물질이며, allopurinol의 실제적 약리작용의 대부분을 담당하는 것으로 알려져 있고, allopurinol보다 더 중요하게 면역반응에 관여하는 것으로 제시된 바 있다.¹¹⁾

위장관 내로 흡수된 allopurinol은 2~4시간 이내에 oxypuri-

anol로 변환되며, 안정적인 화학 구조적 특성에 의해 oxypurinol은 체내 조직 내에 장기간 머무르게 된다. 신사구체를 통해 배설되는 oxypurinol은 신 세뇨관에서 재 흡수되며, allopurinol의 반감기인 2시간보다 긴 18~36시간의 반감기를 가지므로 장기간 복용 시 혈중에 안정형의 oxypurinol이 축적될 수 있다. 신장 크레아티닌 청소율이 10 mL/min 미만일 경우 혈중 oxypurinol의 반감기는 125시간을 넘는다. 이처럼 oxypurinol의 반감기는 신장 크레아티닌 청소율과 반비례하므로, 신기능이 저하되거나 thiazide 계통의 이뇨제를 복용하는 환자에서 장기간 allopurinol을 투여할 경우 혈중 oxypurinol의 농도가 증가되어 약물 과민반응의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 짐작된다.^{3,4,12,13)}

이러한 점을 바탕으로 Hande 등은 환자의 신기능에 따라 allopurinol 투여량을 조절해야함을 주장하였다.¹²⁾ 하지만, 일부 환자에서 있어서는 신기능에 맞게 처방된 allopurinol 용량을 복용하였음에도 심한 과민반응 증후군이 발생하였으며, 과용량의 allopurinol을 복용하였다고 해서 심한 과민반응의 빈도가 증가하는 것은 아니라는 보고도 있다. Vázquez-Mellado 등이 120명의 통풍성 관절염 환자를 대상으로 신기능과 allopurinol 용량, 그리고 약발진 또는 약물 과민반응 등의 부작용의 발생률을 후향적으로 조사한 연구 결과에 따르면, allopurinol의 용량이 신장 배설 기능보다 과도한 경우에도 과민반응 등의 부작용 발생이 증가하지 않았다.¹⁴⁾

Allopurinol에 대한 과민반응의 발생은 단순히 oxypurinol의 혈청 농도와 신장 배설 기능의 측면으로만 설명하기에는 한계점이 있었고, 따라서 allopurinol 또는 oxypurinol과 연관된 면역 반응의 기전적 역할, 다른 약제와의 관련성, 또는 바이러스 감염과의 연관성 등에 관심을 갖게 되었다. 일부에서는 allopurinol 과민반응 환자에서 혈청 IgE와 호산구의 수치가 증가한 소견을 바탕으로 제1형 과민반응이 관여한다는 보고를 한 바 있다.³⁾ 또한 일부에서는 신 세뇨관 또는 신 사구체 기저막에 대한 직접적인 항체의 존재를 입증함으로써 제2형 과민반응의 역할을 제시하기도 하였다.¹⁵⁾ 피부 및 침범된 장기의 조직학적 소견에서 혈관염이 나타날 수 있고, 신기능 장애가 나타나는 경우 간질성 신장염의 소견을 보일 수 있으며, 사구체 기저막과 피부의 IgG 및 보체의 침착은 면역복합체에 의한 제3형 과민반응을 시사하기도 한다.^{3,16)}

한편, 약물 투여 후 증상 발생까지 약 4주 이상의 시간이 소요되며, 침범 장기의 조직 소견상 T 림프구의 침범과 육아종의 형성, 그리고 림프구 변환 검사에서 양성 소견을 보인다는 점에서 T 세포와 연관된 면역 반응이 관여할 것으로 생각된다. 하지만 철폐 검사에서 대부분 음성 소견을 보인다는 점에서는 체액성 면역 반응도 연관될 것으로 추측된다.^{17,18)}

이러한 복합적인 면역학적 근거 외에도, 기회감염을 일

으키는 일부 바이러스의 재활성이 과민반응 증후군 발생에 관여한다는 주장도 있다. 약발진과 바이러스에 의한 발진의 양상이 유사하다는 점에서 약물 과민반응과 바이러스 감염의 관련성을 조사하고자 하는 연구가 시작되었다.¹⁹⁾ 현재까지 알려진 바에 따르면, 여러 약물 과민반응 증후군의 발생 시점에 human herpesvirus 6 (HHV-6), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) 등의 재활성이 관찰되었다는 보고가 있다.²⁰⁾ Allopurinol 과민반응과의 연관성이 입증된 것으로는 EBV, CMV와 HHV-6 등이 있다.²¹⁻²³⁾ 이들 바이러스가 allopurinol 과민반응 발생의 어떤 과정에 관여하는지에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바 없지만, oxypurinol 등에 대한 면역 반응으로써 CD4 T 세포가 활성화되고, 이로 인해 잠복 감염되어 있던 HHV-6 등의 복제가 재활성화된다는 설명이 현재로서는 가장 설득력이 있다.²⁴⁾ 한편으로는 바이러스 감염에 의해 약물 대사 과정이 영향을 받아, 반응성 대사산물의 생성 증가가 유도될 것으로 추정하기도 한다.²¹⁾

Koji 등은 DHS의 증상 발생 후 2~3주 시점에서 한차례의 증상 악화가 관찰됨에 착안하였고, 그 시기에 HHV-6 등의 재활성이 활발하게 일어남을 DNA 정량검사 등의 방법을 통해 입증하였고, 이러한 특징적 임상경과(dual peak)가 바이러스 재활성에 기인한다는 주장을 한 바 있다.²⁴⁾ 본 예에서도 전신적 스테로이드 치료를 받은 DHS 4예 가운데 3예에서 이와 유사한 두 번의 증상 악화가 관찰되었는데, 본 예에서 임상 경과와 특징이 바이러스의 재활성에 기인했던 것인지는 바이러스 정량 검사를 시행하지 못하여 알 수 없으나 향후 정량적 분석을 병행한다면 흥미로운 연구 결과가 나올 것으로 기대한다.

한편, Hung 등은 중국 한족(漢族)에서 allopurinol 과민반응 발생에 있어서 HLA-B*5801 allele 등이 중요한 유전적 소인으로 관여한다는 사실을 주장한 바 있다.²⁵⁾ 이러한 다양한 면역학적 원인, 유전적 요인, 약물 축적 및 바이러스 재활성 등의 여러 가지 요인이 allopurinol에 의한 과민반응의 병인에 관여하는 것으로 생각된다.

Allopurinol에 의해 심각한 피부 증상이 발생하거나 장기 침범이 동반되는 경우 그 임상 경과가 매우 중하고 호전이 더디기 때문에, 의심되는 증상이 발생한 경우에는 최대한 초기에 진단을 내리고 원인 약물을 중단하는 것이 가장 중요하다.³⁾ 전신적 스테로이드의 역할에 대해서는 아직 논란이 있지만, 대체적으로 임상양상이 심각한 경우에는 prednisolone 0.5 mg/kg/day 이상의 용량이 추천된다. 경한 임상양상을 보인 경우에는 전신적 스테로이드 사용 없이 호전될 수 있다. TEN의 경우 고용량의 전신적 스테로이드 외에도, 고용량의 면역 글로불린 정맥투여(intravenous immunoglobulin, IVIG)가 사용되기도 한다. IVIG는 자연적 Fas 항체를 함

Table 3. Reported cases of allopurinol hypersensitivity syndrome

Patient number	Gender/Age	Dose (mg/day)	Incubation period (weeks)	Cause of prescription	Comorbidity	Leukocytosis	Eosinophilia	Acute liver injury	↑BUN
1 ²⁹⁾	M/55	300	5	Gout	HT	+	+	+	-
2 ²⁹⁾	F/66	500	3	Gout?	-	+	+	+	-
3 ²⁹⁾	M/40	150	4	Hyperuricemia	CRF	-	-	-	+
4 ³⁰⁾	M/44	200	4	Gout	HT, DCMP	+	+	+	-
5 ³¹⁾	F/32	300	8	Gout	Psoriasis	+	+	-	+
6 ³²⁾	F/34	?	4	Hyperuricemia	HT, CRF	+	+	+	+
7 ³²⁾	F/56	?	6	Nephrolithiasis	CRF	+	+	+	+
8 ³³⁾	F/66	100	4	Gout	CRF	-	-	-	+
9 ³³⁾	F/84	300	2	Gout	CRF, CHF	-	-	+	-
10 ³⁴⁾	F/65	100	8	Nephrolithiasis	HT	+	+	-	+
11 ³⁴⁾	F/85	200	4	Hyperuricemia	MM, HT	-	+	+	-
12 ³⁴⁾	M/82	200	4	Gout	HT	+	+	-	+
13 ³⁴⁾	M/71	100	6	Hyperuricemia	HT, CRF	-	+	-	+
14 ³⁴⁾	F/77	100	2	Hyperuricemia	MS	-	+	-	+
15 ²⁸⁾	M/58	?	3	Gout	Tb pleurisy, HT	+	+	-	+

CHF = congestive heart failure; CRF = chronic renal failure; DCMP = dilated cardiomyopathy; HT = hypertension; MM = multiple myeloma; MS = mitral stenosis.

유하고 있어서 각질형성세포의 세포고사를 억제할 것으로 이론적으로 기대되나, 실제적인 유용성에 대해서는 향후 더 많은 평가가 필요하다.^{26,27)}

본 연구에 포함된 환자들은 모두 allopurinol 복용 후 발생한 피부 발진을 주스로 병원을 찾은 환자들의 증례로서, 일시적인 반점구진상 발진부터 치명적인 SJS나 TEN에 이르기까지 다양한 임상 양상을 보였다. 절반이 넘는 예에서 말초 혈액 백혈구 증가, 호산구 증다증, 신기능 악화 또는 간효소 수치의 상승 소견을 보였고, 이러한 장기 침범의 소견이 있는 경우 임상 경과의 호전이 느리고 심했으며, 일부에서는 피부병변 및 말초혈액 호산구 수치의 악화와 재발을 이유로 장기간의 전신적 스테로이드제 치료가 필요하였다.

Allopurinol 투여 후 발생한 심한 약물 이상 반응은 그간 국내에서 15예 보고되었는데, 모두 DHS의 임상 양상이었다 (Table 3).²⁸⁻³⁴⁾ 15예 중 백혈구 증가는 9예, 호산구 증다증은 12예, 급성 간염은 7예, 신기능 악화는 10예 있었다. 12예에서 전신적 스테로이드 치료를 받았으며, 대부분 4주 이내의 치료로 피부 증상 및 혈액검사 소견이 정상화되는 경과를 보였다. Allopurinol은 5예에서 무증상 고요산 혈증의 치료 목적으로 처방되었으며, 10예에서 통풍성 관절염 또는 요로결석의 이유로 처방되었다. 기저질환으로는 만성 신부전이 6예 있었다.

본 연구에서는 만성 신부전이 있었던 경우가 7예로 기저 질환 중 가장 많았으며, 이들 중 5예에서 이노제를 투약하고 있었다. 만성 신부전과 이노제 투약력은 allopurinol에 의한 과민반응의 발생에 있어서 현재까지 알려진 가장 중요한 위험인자이다. 또 한편, 무증상 고요산 혈증에서 allopurinol을 투약하다가 심각한 과민반응 증후군이 발생한 경우가 7예 있었는데, 실제 진료에 있어 allopurinol 투여를 신중하게 고려해야 할 것으로 생각된다.

Allopurinol은 과다한 세포 용해가 예상되는 급성 백혈병 등에서 예방 목적으로 투여하거나, 또는 통풍성 관절염, 요로결석, 요산 신병증 등의 병력이 있는 경우에만 투약하는 것이 바람직하다. 임상적 증상 없이 혈중 요산 수치만이 높은 경우에는 악성종양, 림프구 증식성 질환, 신장 또는 요로결석, 그리고 통풍성 관절염 등의 관련 질환을 우선적으로 의심하는 것이 적절할 것이다.³⁵⁾

한편, 기저 신질환을 동반한 무증상 고요산 혈증 환자에서의 allopurinol 사용 적절성 여부는 아직 논란이 있다. 고요산 혈증이 기저 신질환을 악화시키는 위험 인자라는 연구 결과가 보고된 바 있고,³⁶⁾ 고요산 혈증이 있는 만성 신부전 환자에서 allopurinol이 신기능 악화 속도를 늦출 수 있다는 연구 결과도 있다.³⁷⁾ 실제 임상에서도 고요산 혈증이 있는 만성 신부전 환자에서 저용량(100 mg/day)의 allopurinol을 처

방하는 경우도 드물지 않다. 신기능 저하 환자에서 allopurinol의 신장보호 역할에 대한 잠재적 기대와, 또 한편으로 드물지 않게 나타나는 심각한 약물 과민반응에 대한 우려에 대해서는 아직 어느 쪽으로도 명확한 결론이 나지 않은 상태이다. 하지만, allopurinol을 신기능에 맞게 감량하여 사용하더라도 심각한 약물 과민반응의 빈도가 감소하지 않고,¹⁴⁾ 본 13예 가운데 신기능에 맞게 적절히 감량된 용량으로 처방되었지만 심각한 과민반응이 발생한 예가 7예 있었으며, 과민반응 발생 여부를 예측할 수 있는 표지자가 아직 밝혀진 바 없고, 또한 발생하는 과민반응의 중증도가 심각함을 볼 때 신기능 저하 환자에서도 마찬가지로 무증상 고요산 혈증의 치료 목적으로 투여하는 것은 피하는 것이 안전할 것으로 생각된다.

본 연구는 후향적 연구로서 모든 환자들에게서 동일한 검사들이 시행되지 않았으며, 최근 주목받고 있는 바이러스 재활성의 병인론적 역할에 관련한 분석을 시행하지 못하였다. 그러나 본 연구를 통해 살펴본 임상 양상 및 임상 경과와 특징을 바탕으로 allopurinol 과민반응의 치료 및 기전 등에 대한 향후의 전향적 연구에 도움이 되기를 기대한다.

결론

Allopurinol 과민반응은 다발성 장기 침범을 동반할 수 있고, Stevens Johnson 증후군 또는 독성 표피 괴사 등의 치명적인 임상 양상으로 나타날 수 있다. 따라서 allopurinol의 처방에 있어서 신중한 판단이 필요하다.

참고문헌

- 1) Sicnger JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome: unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986;29: 82-7
- 2) Shaw RK, Shukman RN, Davidson JK, Rall BP, Frei E. Studies with the experimental antitumor agent 4-amino pyrazolo (3, 4-d) pyrimidine. *Cancer* 1960;13:482-9
- 3) Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:337-43
- 4) Kumar A, Edward N, White MI, Johnston PW, Catto GR. Allopurinol, erythema multiforme, and renal insufficiency. *BMJ* 1996; 312:173-4
- 5) Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997;52:388-93
- 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;15:250-7
- 7) Gutierrez-Macias A, Lizarralde-Palacios E, Martinez-Odriozola P, Miguel-De la Villa F. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ* 2005;331: 623-4
- 8) Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85
- 9) Westly ED, Wechsler HL. Toxic epidermal necrolysis: granulocytic leukopenia as a prognostic indicator. *Arch Dermatol* 1984; 120:721-6
- 10) Young JL, Boswell RB, Nies AS. Severe allopurinol hypersensitivity: association with thiazides and prior renal compromise. *Arch Intern Med* 1974;134:553-8
- 11) Lockard O Jr, Harmon C, Nolph K, Irvin W. Allergic reaction to allopurinol with cross-reactivity to oxypurinol. *Ann Intern Med* 1976;85:333-5
- 12) Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47-56
- 13) Puig JG, Casas EA, Ramos TH, Michan AA, Mateos FA. Plasma oxypurinol concentration in a patient with allopurinol hypersensitivity. *J Rheumatol* 1989;16:842-6
- 14) Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:981-3
- 15) Grussendorf M, Andrassy K, Waldherr R, Ritz E. Systemic hypersensitivity to allopurinol with acute interstitial nephritis. *Am J Nephrol* 1981;1:105-9
- 16) McKendrick MW, Geddes AM. Allopurinol hypersensitivity. *BMJ* 1979;1:988
- 17) Webster E, Panush RS. Allopurinol hypersensitivity in a patient with severe, chronic, tophaceous gout. *Arthritis Rheum* 1985;28: 707-9
- 18) Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Reactive metabolites and adverse drug reactions: clinical considerations. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:229-38
- 19) Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, Aslangul E, Veber B, Descamps D, et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997;137:605-8
- 20) Wong GA, Shear NH. Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome? *Arch Dermatol* 2004;140:226-30
- 21) Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M, Koda Y, Okuda S, Maeda N, et al. Human herpes virus 6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 2003;83:128-31
- 22) Arakawa M, Kakuto Y, Ichikawa K, Chiba J, Tabata N, Sasaki Y. Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with systemic cytomegalovirus infection and systemic bacteremia. *Intern Med* 2001;40:331-5
- 23) Descamps V, Mahe E, Houhou N, Abramowitz L, Rozenberg F, Ranger-Rogez S, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome

- associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol* 2003; 148:1032-4
- 24) Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human herpesvirus 6 and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:255-60
 - 25) Hung SL, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4134-9
 - 26) French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006; 6:543-9
 - 27) Claes P, Wintzen M, Allard S, Simons P, De Coninck A, Lacor P. Nevirapine-induced toxic epidermal necrolysis and toxic hepatitis treated successfully with a combination of intravenous immunoglobulins and N-acetylcysteine. *Eur J Intern Med* 2004;15: 255-8
 - 28) Kim JS, Chung HW, Park JY, Cho YJ, Huh AJ, Kim CW, et al. Successful desensitization for treatment of an exfoliative dermatitis to allopurinol. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1999;19:980-4
 - 29) Bang HD, Chung JH, Cho KH, Youn JI. Three cases of allopurinol hypersensitivity syndrome. *Korean J Dermatol* 1995;33:130-4
 - 30) Kim BJ, Kim MN, Ro BI, Song KY. A case of allopurinol hypersensitivity syndrome. *Korean J Dermatol* 2003;41:251-4
 - 31) Jeon HJ, Bang HD, Kim KH, Kim KJ. A case of allopurinol hypersensitivity syndrome. *Ann Dermatol* 2003;15:107-9
 - 32) Cho WI, Yoon YH, Kim MN, Seo SJ, Hong CK, Ro BI. Two cases of allopurinol hypersensitivity syndrome due to use of allopurinol for the patient with asymptomatic hyperuricemia. *Korean J Dermatol* 2005;43:961-4
 - 33) Park MW, Kim SS, Lee JJ. Two cases of allopurinol hypersensitivity syndrome. *Korean J Dermatol* 2005;43:114-7
 - 34) Kim YY, Kim MY, Park YM, Kim HO. 5 cases of allopurinol hypersensitivity syndrome. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:83-8
 - 35) Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Cleve Clin J Med* 2002;69:594,597,600-2
 - 36) Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takashita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642-50
 - 37) Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9