

## 약과민증후군의 개론 : 진단 및 발병 기전

김재왕<sup>1</sup>, 고혜림<sup>2</sup>

제주대학교 의과대학전문대학원 <sup>1</sup>피부과학교실, <sup>2</sup>의학과

### Abstract

## General consideration of drug hypersensitivity syndrome: Diagnosis and pathogenesis

Jae-Wang Kim<sup>1</sup> and Hye-Rim Ko<sup>2</sup>

Department of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Medical course, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Drug hypersensitivity syndrome(DHS) is a life-threatening reaction that appears after prolonged exposure to certain offending drugs. Unlike usual drug eruptions, DHS typically represents a protracted clinical course, slow resolution and higher mortality rate. Recently, several studies have provided the evidences to show reactivation of human herpesvirus-6(HHV-6) implicated in the pathogenesis of DHS. Accordingly, it can not be excluded that HHV-6 reactivation might play a potential role in the development of DHS in susceptible patients. (J Med Life Sci 2009;6:98-103)

**Key Words** : Drug hypersensitivity syndrome

### 서론

약진(drug eruption)이란 약물을 내복, 주사, 좌약, 경피 투여 등의 방법으로 투여한 후 본연의 투여 목적과는 달리 예기치 못한 피부발진이 발생하는 경우로 약물에 의한 부작용 중 가장 흔하고 경미한 반응이라 할 수 있다. 이들 약진은 원인 약제를 중단하면 7-10일 이내에 정상 피부로 자연 회복되고, 원인 약제 투여 후 1-2주 이내에 육안상 특징적인 피부 소견을 동반하므로 진단이 용이하며, 내부 장기의 손상을 거의 동반하지 않으므로 가역적 손상이라 규정할 수 있다. 그러나 약과민증후군(drug hypersensitivity syndrome: DHS)은 일명 DRESS (drug reaction or rash with eosinophilia and systemic symptoms)라고도 별칭 되는 치명적 약물 반응으로서 고열, 범발성 피부 발진, 내부 장기의 침범 등 삼주징을 특징으로 한다<sup>1)</sup>. 원인 약제를 중단하면 저절로 호전되는 일반적 형태의 약진과는 달리 DHS는 약물을 투여한 지 2-8주 후에 발열, 피부 발진, 간부전, 백혈구 및 호산구증가 등을 동반하면서 수개월 동안 전신 증상이 지속되며, 원인 약제를 중단하더라도 병변은 진행되며, 사망률도 10% 이상으로 보고되었다<sup>2)</sup>. 본 병증의 발병 기전에는 유전학적 소인, 약물 대사와 연관한 약동학적 이상, 면역학적 조절 이상, 생화학적 불균형, 바이러스 감염, 환경적 인자들이 복합적으로 관여할

것으로 추정한다<sup>3, 4)</sup>. 특히 최근까지도 DHS의 발병에 Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus-6 (HHV-6) 등 바이러스 감염이 관여할 가능성이 꾸준히 제기되어 왔다<sup>5-7)</sup>. 이미 국내에서는 다종의 약제에 의한 DHS가 매년 발생하고 있으며, 의료 수요의 증가와 맞물려 약물에 대한 노출 기회가 증가하고 있는 현실을 고려할 때 향후에도 DHS 병례는 지속적으로 늘어날 것으로 보인다. 이에 저자들은 DHS에 대한 일반적인 사항들을 문헌 고찰과 함께 일별하고자 한다.

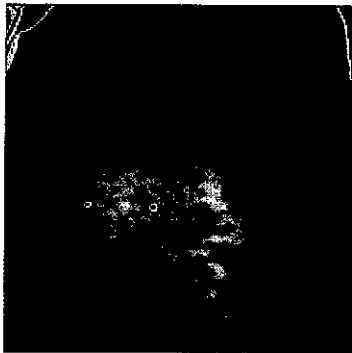
### 약과민증후군의 임상적 특징과 원인 약물

DHS는 38℃ 이상의 약물열(drug fever), 피부발진, 간, 담도, 콩팥, 췌장, 폐, 심장, 갑상선, 고환, 근육, 관절, 신경계, 조혈계 등 내부 장기의 침범, 말초 백혈구증가, 말초 호산구증가, 림프절 병증, 인후통 등을 특징으로 하며, 30-40%에서는 말초혈액도말 검사 상 비정형 세포의 출현을 동반할 수 있다<sup>1-3)</sup>. 피부 병변은 범발성 반구진성 병변이 가장 흔하지만(Fig. 1, Fig. 2) 홍피증(erythroderma), 박탈피부염(exfoliative dermatitis), 다형홍반(erythema multiforme), 물질 및 고름물질 병변, 피부혈관염, Stevens-Johnson 증후군 및 독성표피괴사용해증(toxic epidermal necrolysis) 등의 다양한 형태로 나타난다<sup>1, 2)</sup>. 원인 약제에 노출된 후 2-8주 이후에 발생하며, 원인 약제를 중단하더라도 피부 병변과 간 손상 등은 2주 이상 지속적으로 진행하며, 일반적인 약진에 비해 유병 기간이 길고, 전신 스테로이드를 투여한 후 2주 이내에 감량을 시도할 경우 약물열이 재발하면서 제

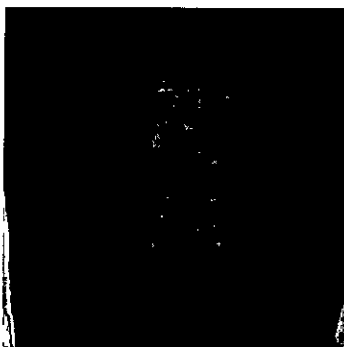
Address for correspondence : Jae-Wang Kim  
Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea  
E-mail : rulid@jejunu.ac.kr

반 증상이 급격히 악화되는 특징을 보인다<sup>6-8</sup>). 피부 병변의 중증도와 내부 장기의 손상 정도는 연관성이 없는 것으로 알려져 있다<sup>1</sup>). 치료로는 손상된 각 장기에 대한 개별적, 총합적 접근과 평가가 가장 중요하지만 고용량 스테로이드를 초기에 전신 투여하는 방법 이외에 선택적 단일 치료제가 없다. 일반적으로 경구 prednisolone을 1 mg/kg/day로 시작하여 8주 이상에 걸쳐 천천히 감량해야 증상 악화를 방지할 수 있으며, 독성표피괴사용해증의 치료제로 흔히 적용되는 경정맥 면역글로불린이나 경구 cyclosporin의 효과는 검증된 바 없다. 간부전 및 신부전 여부가 환자의 예후를 가장 크게 좌우한다<sup>2</sup>). 특히 약물 투여 후 피부 및 전신 증상이 수주 이후에 발현되는 특징 때문에 내원까지의 기간이 지체되고, 대부분의 초진 의사가 DHS의 가능성을 간과하는 성향이 있으므로 진행된 상태에서 내원하는 경우가 많고 따라서 환자들의 입원 기간도 약진의 경우보다 연장될 수밖에 없다.

**Figure 1.** A myriad of polymorphic erythematous maculopapules disseminated on his torso. This case (58-year-old male) indicates DHS probably caused by allopurinol.



**Figure 2.** Fiery-red coalescent patches intermixed with mottled maculopapules on his whole torso. This case (38-year-old male) represents metronidazole-induced DHS.



본 병증의 발생 빈도는 약종에 따라 다르지만 0.01-0.4%로 알려져 있으며, 남녀간 빈도 차는 없고, 주로 30-50대에 호발한다<sup>2, 13</sup>). 원인 약제로는 carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, lamotrigine, valproic acid, primidone, zonisamide, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), sulfadiazine 등

sulfonamide계 항생제, abacavir, nevirapine, dapson, allopurinol, sulfasalazine, salazosulfapyridine, minocycline, metronidazole, isoniazid, captopril, diltiazem, atenolol, azathioprine 등 다양한 약물들이 보고되었다<sup>9, 13, 17</sup>). 국내에도 원인 약제 중 단일 약물로서는 allopurinol이 가장 많으며, 효능 별로는 항경련제가 가장 많다고 할 수 있다. 특히 allopurinol의 경우 전신적 부작용이 심각하고 통풍성 관절염의 일차 치료제가 아님에도 불구하고 국내에서는 개원가에서 무증상 고요산혈증에도 쉽게 처방하는 경향이 있어 각별한 주의를 요할 것으로 판단된다. allopurinol에 의한 DHS는 0.4-2%에서 발생하며, 산화대사물인 oxypurinol이 신세뇨관에서 재흡수되므로 제거 반감기가 26-36시간으로 길어 과민반응의 주된 원인 물질로 알려져 왔다<sup>2, 14, 15</sup>). 특히 신부전이나 고혈압 환자가 thiazide계 이뇨제를 병용하면서 allopurinol을 복용할 경우 oxypurinol 제거를 지연시키므로 DHS의 발생 빈도가 급증하며, 자색반, 박탈피부염, Stevens-Johnson 증후군, 독성표피괴사용해증, 조갑박리증, 탈모, 전격성 간염, 간질성 신염, 과민성 폐렴, 근염, 말초신경염, 재생불량성빈혈 등 다양한 부작용이 초래될 수 있다<sup>14-16</sup>). allopurinol이 반드시 필요한 환자에 한해 제한적으로 경구 혹은 경정맥 탈감작 요법이 시도되고는 있으나 DHS의 병력이 있는 환자에게는 투약을 금지시키는 것이 원칙이다<sup>16</sup>). 항경련제 중 최근 사용 빈도가 급증하고 있는 lamotrigine의 경우 단독 투여시보다 다른 종류의 항경련제와 병용 투여할 경우 DHS가 빈발하는 것으로 알려져 있다. 특히 valproic acid를 병용할 경우 lamotrigine의 간 대사가 저해되어 혈중 약물 농도가 상승함으로써 전신 부작용이 다발할 위험성이 있다<sup>12</sup>). carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, zonisamide, primidone 등 전통적인 1세대 방향성 항경련제의 경우는 약물 상호간의 교차 과민반응이 70% 이상에서 발생하므로 한 종류의 항경련제에 대해 DHS가 발생한 경우 levetiracetam, topiramate, tigabine, vigabatrin, pregabalin, gabapentine, valproic acid 등 화학적 성분이 전혀 다른 약제로 대체해야 한다<sup>1, 12</sup>). DHS는 일부 약물의 경우 투여 용량 및 투약 기간과는 연관이 없다고 알려져 있으나, lamotrigine이나 allopurinol 등은 투약 빈도, 투약 기간 및 총 투여량에 따라 DHS의 중증도가 달라질 수 있어 신중한 용량 조절을 요한다<sup>2, 16</sup>).

**약과민증후군의 발병 기전(1): 약물학적, 면역학적 이상**

DHS의 발병 기전으로는 우선 유전적 혹은 후천적으로 약물 대사상의 기능적 장애가 기재한다는 점인데 특히 항경련제에 의한 DHS 환자는 중간 대사물인 arene oxide를 분해하는 epoxide hydrolase의 수치가 낮으며, N-acetyltransferase의 활성도가 낮은 소위 slow acetylator의 빈도가 HIV 감염자에선 80-90%로 일반 인구에서의 50%보다 높다고 알려져 있다<sup>17, 18</sup>). 특히 HIV 감염자에서 glutathione, selenium 등 항산화물질의 혈중 농도가 정상인보다 낮은 점도 DHS의 높은 발생 빈도와 연관이 있을 것으로 보인다<sup>1</sup>). 항경련제의 경우는 arene oxide, allopurinol은 oxypurinol, sulfonamide계 약물은 arylamine, hydroxylamine

및 nitrosamine, abacavir의 경우는 cyclopropylamine, minocycline의 경우는 imiquinone 등의 중간 대사물이 산화 반응물로 작용하여 직접적인 세포 손상을 초래하거나, hapten으로서 단백질 등 고분자물에 공유결합한 후  $\alpha\beta$ 형 T-세포 수용체와 작용하여 세포성 면역 반응을 촉발할 수 있다<sup>1, 3, 19</sup>). 면역학적으로 약물 특이성 T-세포가 형성되어 세포성 면역반응을 주도한다는 점은 잘 알려진 사실이며, 생체 내 실험에서 TMP-SMX의 중간 대사물인 hydroxylamine과 nitrosamine에 대한 특이성 T-세포의 증식이 관찰된 바 있다<sup>20</sup>). 림프구변환검사 및 철폐검사상 양성 결과, 대식세포의 증식, 육아종성 간염이나 자가면역성 갑상선염이 동반되는 점, 혈중 interferon (IFN)- $\gamma$ , interleukin (IL)-2, IL-1, tumor necrosis factor (TNF)- $\beta$ 의 증가 소견 등은 DHS에 IVa형 지연 과민반응이 관여할 가능성을 시사한다<sup>19, 22</sup>). 반구진성 병변을 동반하는 DHS의 다수에서 발병 초기에 혈중 IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, eotaxin, eosinophilic cationic protein (ECP) 등이 증가하고, IL-5가 호산구증가를 유도하므로 IVb형 과민반응에 의해 제2형 T-조력세포형 사이토카인이 DHS의 진행에 관여할 가능성이 높다<sup>21, 23</sup>). 반면 DHS에 의한 표피 각질형성 세포의 과사 소견, 물질 병변에서 Fas ligand 및 Fas 수용체의 발현 증가, perforin 및 granzyme-B+ CD8+ 세포독성 T-세포의 침윤 소견 등은 IVc형 과민반응의 활성화를 시사한다<sup>1, 19</sup>). 때로 IVd형 과민반응에 의해 호중고와 CD8+ 세포독성 T-세포가 작용하여 고름물집이나 물집이 형성되는 경우도 있다. 따라서 환자에 따라 다양한 양태의 지연 과민반응이 단독 혹은 중복되어 관여할 것이며, Gell 및 Coombs가 과거에 분류한 전통적인 네 가지 형태의 지연 과민반응에 귀속되지 않는 복합적인 면역학적 조절 이상이 작용할 것으로 본다<sup>24, 25</sup>).

## 약과민증후군의 발병 기전(2): 바이러스 감염

환경적인 인자로서 타 약물의 병용, 기존의 내과적 질환, 자외선, 바이러스 감염 등이 약물 대사나 면역학적 미세 환경에 영향을 줄 수 있다<sup>12</sup>). 이들 환경적 인자 중 바이러스와 DHS간의 연관성을 의심케 하는 간접적인 근거들로는 첫째, HIV 감염자에서 TMP-SMX 뿐 아니라 abcavir, nevirapine, zidovudine, penicillin, carbamazepine, dapsone 등에 대한 DHS가 빈발한다는 점<sup>4, 18</sup>), 둘째 EBV에 의한 전염성단핵구증 환자에서 ampicillin, amoxicillin 등에 의한 과민반응이 80% 이상에서 발생한다는 점<sup>5</sup>), 셋째 수두, 독감 등에 걸린 환자가 aspirin을 복용하면 Reye 증후군이 속발한다는 점<sup>26</sup>), 넷째 약물 복용 후 7-14일 이내에 발생하는 일반적인 약전의 경과와는 달리 2-8주 이후에 DHS가 발생하는 기전에는 바이러스의 재활성화와 같은 중간 과정이 개재할 것이라는 점<sup>21</sup>), 다섯째 다양한 약제에 의해 유발되는 DHS 환자들이 공통적으로 전염성단핵구증을 연상케 하는 고열, 오한, 인후통, 경구개충혈, 말초 림프절병증, 대칭적 홍반성 전신 피부 발진, 특징적 안와부종이나 안외창백, 간기능 이상, 혈중 비정형 림프구의 출현 등을 동반한다는 점이다<sup>13, 17</sup>).

DHS의 발병 기전에 관련될 것으로 추정하는 바이러스로는

HHV-6, HHV-7, CMV, EBV가 있으나 최근 그 연관성을 가장 주목받고 있는 바이러스는 HHV-6이다<sup>6, 7</sup>). HHV-6는 HHV-7 및 CMV와 유사한 염기 서열을 가진 170 kbp의 DNA 바이러스로 주로 CD4+ T-조력세포, CD8+ 세포독성 T-세포, 섬유아세포, 희돌기세포(oligodendrocyte), 자연살해세포 등에 대한 친화성이 있으며, 혈중 단핵구나 대식세포 안에서 잠복할 수 있고, 다양한 숙주세포의 표면에 수용체 단백질인 CD46의 발현을 일시적으로 증가시키는 특징이 있다<sup>28</sup>). 돌발진, 영유아 열성경련, 수막뇌염, 다발경화증, 만성 뇌척수병증, 만성 피로증후군, 림프종, 골수 억제, 장기 이식 후 거부 반응, Gloves and Socks 증후군, 장미비강진, Rosai-Dorfman 증후군 등과의 연관성이 보고되었다<sup>27</sup>). HHV-6는 주로 침샘에서 증식하기 때문에 감염된 사람의 침이나 비인후 분비물을 통해 전파되며, 잠복기는 5-15일로 영유아에서 바이러스혈증은 3일에 불과하지만 면역저하자에서는 수 주간 지속될 수 있다<sup>27</sup>). 골수이식 환자나 HIV 감염자에서는 HHV-6A가 드물게 폐렴, 뇌염, 간염, 혈소판감소증, 식혈증후군(temophagocytic syndrome) 등의 치명적인 합병증을 유발하는 반면, HHV-6B는 6개월-3세 사이의 영유아에게 흔히 돌발진과 열성경련을 초래하거나 드물게 초감염된 정상 성인에서 일과성의 전염성단핵구증 양 발진을 유발한다<sup>27-29</sup>). 최근 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, sulfadiazine, salazosulfapyridine, allopurinol, minocycline, valproic acid 등에 의해 유발된 DHS 환자들의 혈청에서 혈청학적으로 HHV-6의 감염이 DHS의 발병과 연관성이 있다는 증거들이 제시되었다<sup>13, 21, 31</sup>). Decamps 등<sup>32</sup>)은 carbamazepine 등을 복용한 7명의 환자 중 4명에서 초감염에 따른 항HHV-6 IgM 양성 소견을, 2명에서 HHV-6의 재활성화에 의한 항HHV-6 IgG 항체가의 유의한 상승을 3주째에 관찰하였다. Kano 등<sup>13</sup>)은 DHS 환자 10명중 7명에서 HHV-6 재활성화에 따른 항HHV-6 IgG 항체가의 유의한 상승을 보고하였다. 이처럼 DHS 환자의 혈청에서 ELISA나 IFA상 발병 2주 이내에 항HHV-6 IgM이 양성이거나, 발병 3-4주 이후의 항HHV-6 IgG 항체가가 내원 초기보다 4배 이상 증가한다는 소견들은 HHV-6의 초감염 혹은 재활성화가 DHS의 발병과 연관이 있을 개연성을 시사한다. Ibuprofen 등에 의한 DHS 환자 7명중 1명에서 피부 병변에 대한 PCR상 HHV-6 DNA genome이 확인되었으며<sup>32</sup>), sulfasalazine 유발성 DHS 환자 1명의 PBMC에 대한 PCR에서 HHV-6 DNA가 검출된 바 있다<sup>20</sup>). 저감마글로불린혈증을 동반한 carbamazepine 유발성 DHS 환자에서 PCR 분석상 HHV-6 DNA가 검출된 바 있으며<sup>21</sup>), Kano 등<sup>13</sup>)은 DHS 환자 10명의 혈청 및 PBMC에서 시행한 실시간 정량적 PCR을 통해 3명의 환자에서 HHV-6 DNA를 검출하고 저감마글로불린혈증이 HHV-6의 재활성화와 DHS의 발병에 연관이 있을 가능성을 제시하였다. HHV-6의 초감염 및 재활성화를 확인하는 방법으로는 ELISA나 IFA를 통한 혈청학적 검사로 IgM의 유무 및 IgG의 항체가를 분석하는 방법, 실시간 정량적(real-time quantitative) PCR이나 고식적 PCR로 HHV-6 genome을 검출하는 방법, 바이러스 배양, mRNA 형광동소교잡법(fluorescent In-situ hybridization), 면역조직화학적검사, HHV-6 항원 포획(antigen-capture) ELISA

등이 있다<sup>32, 35, 36</sup>). 이 중 바이러스 배양이 유일한 확진 방법이지만 2주 이상 시간이 소요되고 현실적으로 시행하기 어렵기 때문에, HHV-6와 관련한 대다수의 연구들은 전술한 바처럼 ELISA나 IFA를 통한 혈청학적 항체 검사와 전혈 PCR에 의존하고 있다. 혈청학적 검사의 경우 내원 초기와 3-4주 이후의 항체가를 비교해야 한다는 번잡함이 있고, EBV나 CMV의 동시 감염이 있을 경우 항HHV-6 IgM 및 IgG가 위양성으로 나올 수 있으므로 다른 바이러스에 대한 항체 검사를 병행해야 한다<sup>33</sup>). 항HHV-6 IgM은 감염 1주 이후에 생성되어 2주째에 최고치에 달한 후 2개월 후 소실되며, 최근 감염 및 재활성화의 지표가 될 수 있다<sup>27</sup>). 그러나 보고에 따라서는 무증상 정상인의 10% 미만에서 항HHV-6 IgM이 양성 반응을 나타내므로 HHV-6의 감염 여부를 확진하기는 어렵다<sup>35</sup>). PCR의 경우는 HHV-6가 정상인에서도 말초혈액단핵세포(peripheral blood mononuclear cells: PBMCs)와 침샘 등에 잠복해 있고 이들 세포성 검체에서 추출된 HHV-6는 활동성 감염이 아닌 잠복 상태를 반영하므로 무세포 혈청, 혈장, 피부 표본, 뇌척수액을 검체로 선택하는 것이 이상적이며, 민감도와 특이도가 모두 높은 실시간 정량적 PCR을 시행하는 것이 합리적이다<sup>37</sup>). 정상 면역 상태의 성인에서 HHV-6가 극히 드물게 전염성 단핵구증양 증상을 발현시키며 초감염을 유발하므로 항HHV-6 IgM 및 IgG 검사와 PCR 분석 상 양성으로 나온 경우 재활성화가 아닌 초감염의 가능성도 배제할 수 없다<sup>27, 28</sup>). 그러나 일반 성인 인구의 95% 이상에서 항HHV-6 IgG가 양성인 것으로 알려져 있어<sup>35</sup>) 전술한 검사들의 양성 소견을 초감염보다는 잠복 상태의 HHV-6가 재활성화된 것으로 판정하는 것이 합당하다. 정상인 혈청의 일부에서 PCR로 HHV-6 DNA가 검출된다는 반론도 있으므로 DHS 환자의 검체에서 HHV-6가 재활성화되거나 바이러스혈증에 의한 DNA가 존재한다는 사실 자체만으로 HHV-6가 DHS의 발병에 관여할 것이란 결론을 도출하기는 쉽지 않다<sup>36</sup>). 그럼에도 DHS 환자군에서 혈청 HHV-6 DNA를 검출함으로써 일정 기간에 걸쳐 바이러스혈증이 존재함을 규명하려는 연구의 의의는 정상 인구 중 5세 이후에는 HHV-6 DNA의 검출율이 2세 이전과 비교하여 극히 낮다는 역학적 분석 결과에 근거한다<sup>28, 38</sup>). 즉 정상적으로 신생아는 6개월까지는 항HHV-6 IgG 항체를 산모로부터 전달받지만 그 이후에는 이들 보호 항체가 소

진되어 3-5세에서는 다량의 genome을 가진 HHV-6의 초감염으로 대부분 HHV-6 DNA가 검출된다<sup>38</sup>). 반면에 5세 이후에는 바이러스혈증이 사라짐에 따라 HHV-6 DNA는 소실되고 항HHV-6 IgG가 증가하기 때문에 혈청전환이 대부분 이뤄진 5세 이후의 정상 소아와 성인에서는 HHV-6 genome의 검출은 재활성화라는 비정상적 소견을 입증하는 임상적 의미를 가진다<sup>34, 38</sup>). 전술한 여러 근거들을 반추해보면 HHV-6가 DHS를 발생시키는 단일 유발 인자는 아니며 모든 DHS 환자에서 발병에 관여하지는 않는 것으로 보인다. 따라서 감수성이 있는 환자에서 유전적, 약물학적, 환경적 인자와 함께 기존 질환의 유무, 다른 약제의 병용 등이 발병 소인을 제공하는 가운데, 약물에 노출되면 우선 반응성 중간대사물이 세포에 직접적 손상을 초래하거나 완전 혹은 불완전 항원을 형성하여 약물 특이성 T-세포를 증식시키고, 잠복해있던 HHV-6가 면역저하 상태에서 재활성화 되어 HHV-6에 대한 항체가 간미세소체(hepatic microsomes) 등을 손상시키거나 세포성 면역을 증폭시켜 DHS의 제반 증상을 유도한다는 가설이 설득력을 얻는다<sup>11</sup>). 최근 Seishima 등<sup>39</sup>)은 DHS에 대한 7가지 진단기준을 제시하였는데 7번째 항목에 HHV-6 재활성화를 새로 추가한 바 있다(Table 1). 이는 DHS와 바이러스 감염간에 유의한 연관성이 있음을 공식적으로 인지한 것이라 하겠다.

**결 론**

DHS의 발병과 바이러스 감염과의 연관성에 대해 진행된 기존의 연구들은 정상 대조군을 포함하여 DHS 이외의 비교 환자군의 수가 상대적으로 적었으며, 정상 인구를 대상으로 한 기존의 혈청학적, 분자유전학적 분석 자료들이 HHV-6의 항체 및 DNA 양성률에 관해 상이한 결과를 제시하는 등 논란이 많으므로 현재까지 제시된 연구 결과를 통해 HHV-6의 병인론적 역할을 판단하기에는 부족한 점이 있다. 그렇지만 DHS는 일반적인 유형의 약진과는 다르게 원인 약제의 노출 후 수주 이후에 발생하여 장기간 지속되는 임상적 특징을 가지므로 HHV-6의 재활성화라는 중간 과정이 DHS의 여러 복합적인 발병 기전에 연루할 개연성이 있다. 따라서 향후 DHS 환자군에 대한 임상 자료가 국내에 보다 집적된다면 한국인에서 HHV-6의 재활성화가 DHS의 발병

Table 1. Diagnostic criteria for drug hypersensitivity syndrome (Japanese Consensus Group)

1. Maculopapular rash developing > 3 weeks after starting with a limited number of drugs
2. Prolonged clinical symptoms 2 weeks after discontinuation of the causative drug
3. Fever (> 38°C)
4. Liver abnormalities(alanine aminotransferase > 100 IU/L)
5. Leukocytes abnormalities(at least one presnet)
  - a. Leukocytes (> 11X 10<sup>9</sup>/L)
  - b. Atypical lymphocytosis (> 5%)
  - c. Eosinophilia (>1.5X10<sup>9</sup>/L)
6. Lymphadenopathy
7. Human herpesvirus-6 reactivation

The diagnosis is confirmed by the presence of the seven criteria above(typical DHS)  
or of the five(1~5)(atypical DHS)

에 기여하는지를 규명하는 취지의 구체화된 연구가 후속될 수 있을 것이다. 방법론적으로는 현재의 검사 수준을 고려할 때 항 HHV-6 IgM 및 IgG 혈청검사와 전혈 PCR을 병행하는 방법이 HHV-6 재활성화를 확인하는 대안일 수 있다. 아울러 DHS는 위중한 경과를 나타내지만 결코 희유한 질환이 아니므로 의료인들은 DHS의 임상적 특징을 숙지하여 의심가는 환자에서 조기에 적절한 대처를 시행할 수 있도록 해야 할 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357-64.
- 2) Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:337-43.
- 3) Wong GA, Shear NH. Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome? *Arch Dermatol* 2004;140:226-30.
- 4) Wormser G, Horowitz H, Duncanson F, Forseter G, Javaly K, Alampur S, et al. Low-dose intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1991;151:688-92.
- 5) Haverkos H, Amsel Z, Drotman D. Adverse virus-drug interactions. *Rev Infect Dis* 1991;13:697-704.
- 6) 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.
- 7) Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, Nagatani T, Arata S, Takeuchi K, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001;144:1231-4.
- 8) 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.
- 9) Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M, Koda Y, Okuda S, Maeda N. Human herpesvirus-6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 2003;83:128-31.
- 10) 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.
- 11) Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:765-70.
- 12) Barranco VP. Clinically significant drug interactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:599-612.
- 13) Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004;140:183-8.
- 14) Kumar A, Edward N, White MI, Johnson PW, Catto GRD. Allopurinol, erythema multiforme, and renal insufficiency. *Br Med J* 1996;312:173-4.
- 15) Hamanaka H, Mizutani H, Nouchi N, Shimizu Y, Shimizu M. Allopurinol hypersensitivity syndrome: hypersensitivity to oxypurinol but not allopurinol. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:32-4.
- 16) Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum* 2001;44:231-8.
- 17) Ohtani T, Hiroi A, Sakurane M, Furukawa F. Slow acetylator genotypes as a possible risk factor for infectious mononucleosis-like syndrome induced by salazosulfapyridine. *Br J Dermatol* 2003;148:1035-9.
- 18) Coopman S, Johnson R, Platt R. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Eng J Med* 1993;328:1670-4.
- 19) Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93.
- 20) Naisbitt DJ, Gordon SF, Firmohamed M, Burkhart C, Cribb AE, Pichler WJ, et al. Antigenicity and immunogenicity of sulfamethoxazole: demonstration of metabolism-dependent haptentation and T-cell proliferation in vivo. *Br J Pharmacol* 2001;133:295-305.
- 21) Aihara Y, Ito SI, Kobayashi Y, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S. Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinemia and reactivation of human herpesvirus-6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2003;149:165-9.
- 22) Lerch M, Lichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:411-9.
- 23) Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions: new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:989-99.
- 24) Meth MJ, Sperber KE. Phenotypic diversity in delayed drug hypersensitivity: an immunologic explanation. *Mt Sinai J Med* 2006;73:769-76.
- 25) Czarnobilska E, Obtulowicz K, Wsolek K. Type IV hypersensitivity and its subtypes. *Przegl Lek* 2007;64:506-8.

- 26) Hurwitz E. The changing epidemiology of Reye's syndrome in the United States: further evidence of a public health success. *JAMA* 1988;260:3178-80.
- 27) Belazarian L, Lorenzo ME, Pace NC, Sweeney SM, Wiss KM. Human herpesvirus 6. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008:1864-7.
- 28) Dockrell D. Human herpesvirus 6: molecular biology and clinical features. *J Med Microbiol* 2003;52:5-18.
- 29) Singh N, Carrigan DR. Human herpesvirus-6 in transplantation: an emerging pathogen. *Ann Intern Med* 1996;124:1065-71.
- 30) Ruzicka T, Kalka K, Diercks K, Schuppe HC. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome associated with human herpesvirus 6 infection. *Arch Dermatol* 1998;134:242-4.
- 31) Zeller A, Schaub N, Steffen I, Battegay E, Hirsch HH, Bircher AJ. Drug hypersensitivity syndrome to carbamazepine and human herpesvirus 6 infection: case report and literature review. *Infection* 2003;31:254-6.
- 32) Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301-4.
- 33) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998;134:1113-7.
- 34) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:1108-12.
- 35) Clark D, Ait-Khaled M, Wheeler A, Kidd I, McLaughlin J, Johnson M, et al. Quantification of human herpesvirus-6 in immunocompetent persons and post-mortem tissues from AIDS patients by PCR. *J Gen Virol* 1996;77:2271-5.
- 36) Marsh S, Kaplan M, Asano Y, Hoekzema D, Komaroff A, Whitman J, et al. Development and application of HHV-6 antigen capture assay for the detection of HHV-6 infections. *J Virol Methods* 1996;61:103-12.
- 37) Aberle S, Wandl C, Kunz C, Popow-Kraupp T. Presence of human herpesvirus-6 variants A and B in saliva and peripheral blood mononuclear cells of healthy adults. *J Clin Microbiol* 1996;34:3223-5.
- 38) Suga S, Yazaki T, Kajita Y, Ozaki T, Asano Y. Detection of human herpesvirus-6 DNAs in samples from several body sites of patients with exanthem subitum and their mothers by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1995;46:52-5.
- 39) Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2006;155:344-9.