

Stevens-Johnson 증후군 및 독성표피괴사용해의 개론

윤현지¹, 김재왕²

¹제주대학교 의학전문대학원, ²제주대학교 의학전문대학원 피부과학교실

(Received May 16, 2016; Revised May 23, 2016; Accepted May 30, 2016)

Abstract

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: review of concept, etiopathogenesis, diagnosis and management

Hyeon-Ji Yoon¹, Jae-Wang Kim²

¹Jeju National University School of Medicine,

²Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis are relatively rare but fatal mucocutaneous drug reactions. It is clinically characterized as a blistering, necrosis, epidermolysis, sloughing and scarring of the skin and mucosa. In Korea, these diseases have been increasingly reported over recent years. Because of higher mortalities and serious complications, early diagnosis and prompt withdrawal of culprit drugs by a clinician is paramount for the adequate management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Herein, we review concept, etiopathogenesis, diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. (*J Med Life Sci* 2016;6(1):43-57)

Key Words : Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis

서론

SJS (Stevens-Johnson syndrome)과 TEN (toxic epidermal necrolysis)은 주로 약물에 의해 발생하는 드물지만 치명적인 급성 피부점막 과민반응으로 점막과 피부에 물집, 괴사, 표피박리, 표피탈락 및 흉터를 남기는 증후군들이다^{1,2)}. SJS 및 TEN은 DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), AGEP (acute generalized exanthematous pustulosis)와 더불어 3대 중증약물유해반응의 하나로 간주한다^{3,4)}. 1922년 Stevens와 Johnson이란 의사가 괴사 입안염, 눈 이상 (ophthalmia) 및 전신에 걸쳐 중심부괴사를 동반한 자줏빛 반점으로 내원한 환자 2명을 보고한 이래, 1956년에 피부과 의사인 Lyell이 표피괴사에 의한 표피 소실을 보인 환자를 TEN (Lyell's disease)로 명명하였다^{3,4)}. SJS과 TEN은 증증도에 의해서만 구분할 뿐 동일 기전에 의해 발생하는 동일 질환이기 때문에 최근엔 두 질환을 묶어 표피괴사용해(epidermal necrolysis), 급성파종표

피괴사용해(acute disseminated epidermal necrolysis) 혹은 발진 모양괴사용해(exanthemic necrolysis)라고 부르기도 한다⁵⁾. 다양한 약제의 사용이 늘어남에 따라 전 세계적으로 각종 약물유해반응이 늘고 있고, 국내에서도 SJS 및 TEN과 같은 중증약물유해반응의 발생률 역시 점차 증가하는 추세이다⁵⁻⁷⁾. Methazolamide, acetazolamide, dorzolamide 등 특정 약제에 의한 SJS 및 TEN이 한국, 일본 등 일부 국가에서만 자주 발생하여 지역적, 인종적, 유전적 소인이 강하게 의심되므로⁸⁾ 해당 약물 투여자에 대한 예방 차원에서 유전형 선별검사의 유효성도 타진해봐야 할 시점이다. 이들 질환의 높은 사망률과 위중한 합병증으로 인해 임상 의사는 SJS과 TEN을 조기에 진단하고, 원인약물을 규명하여 중단시키는 조치가 필수적이다. 이에 저자들은 SJS 및 TEN의 개념, 분류, 발병기전, 진단 및 치료에 대한 최신 지견을 요약하고자 한다.

본론

1. 개념 및 분류

유사한 형태를 보이는 물집다형홍반(erythema multiforme major, erythema multiforme majus, bullous erythema multiforme)과의 감별을 위해 전형 표적병태(typical targets)와

Correspondence to : Jae-Wang Kim
Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, 15, Aran 13gil, Jeju-si, Jeju Special self-governing province, 63241, Republic of Korea
E-mail : rulid@jeju.ac.kr

비전형 표적병터(atypical targets)과의 구분이 필요하다 (Table 1-1). 전형 표적병터는 3 cm 이하의 등글고 규칙적인 모양과 명확한 경계를 보이며, 창백한 핑크색의 부종성 구역 및 바깥 홍반성 환(peripheral red ring)의 2개의 중심환(concentric rings)과 암적색의 중심부(central disk)로 구성된 총 3개의 층이며, 부종으로 융기되어 손으로 만져지는 특성을 갖는다⁴⁾. 반면 비전형 표

적병터는 등글고 다형홍반에서의 표적병터를 연상하게 하지만 모양이 불규칙적이고, 경계가 불명확하며, 2개의 층으로 구성되고, 융기되어 부종으로 촉진되거나(raised atypical targets) 중심부 물집을 제외하고는 촉진되지 않는 편평한 경우(flat atypical targets)로 나타난다⁴⁾. SJS, SJS/TEN overlap, TEN with spots, TEN without spots의 네가지로 분류한다 (Table 1-2).

Table 1-1. Comparison of typical targets and atypical targets

Typical targets	Atypical targets
Regular round shape	Round reminiscent of erythema multiforme
Well-defined borders	Poorly defined borders
3 zones (central disk + 2 concentric rings)	2 zones
Edematous palpable	Raised: edematous palpable Flat: not palpable(except potential central blisters)

Table 1-2. Conceptualization of bullous erythema multiforme (bullous EM), Stevens-Johnson syndrome (SJS), Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap (SJS/TEN overlap), toxic epidermal necrolysis (TEN) with spots and toxic epidermal necrolysis (TEN) without spots

Bullous EM	SJS	SJS-TEN overlap	TEN with spots	TEN without spots
<10% of BSA	<10% of BSA	10~30% of BSA	>30% of BSA	>10% of BSA
Localized typical targets	Flat atypical targets	Flat atypical targets	Flat atypical targets	-
Raised atypical targets				
-	Widespread erythema/purpuric macules	Widespread purpuric macules	Widespread purpuric macules	Large patch of erythema

*BSA: body surface area

SJS은 표피면적의 10% 이하에서 표피탈락(epithelial detachment)이 일어나며, TEN with spots은 표피면적의 30% 이상에 걸쳐 표피탈락이 일어나는데 중증 화상처럼 종잇장 형태로 넓게 전신의 표피가 박리되고(confluent sheet-like detachment), SJS-TEN overlap은 10~30%에서 표피탈락이 발생하는 경우이다⁴⁾. 일반적으로 TEN이라 함은 편평한 비전형 표적병터 및 자색반 반점을 보이는 TEN with spots을 지칭한다¹⁾. 물질다형홍반은 표피면적의 10% 이하에서 표피탈락이 이뤄지며, 국소적 전형 표적병터나 융기된 비전형 표적병터를 동반하는 반면 SJS 및 TEN은 편평한 비전형 표적병터, 광범위한 홍반(widespread erythema) 및 자색반 반점(purpuric macules)을 수반한다 (Fig. 1)^{1,4)}. TEN without spots은 이식편대숙주반응(graft-versus-host disease, GVHD) 환자에서 보고된 특수한 아형으로서 SJS의 비전형 표적병터나 자색반 반점이 선행하지 않고 발병 초기부터 불규칙한 홍반이 광범위하게 발생한 후 전격성으로 표피괴사와 물집이 진행된다⁴⁾. 이 아형은 융합하는 비전형

표적병터와 자색반 반점이 없고, 고령의 여자에서 호발 하며, 표피면적의 10% 이상에서 탈락하고, 점막은 침범하지 않을 수 있으며, 예후는 TEN with spots보다 더 불량하다¹⁾. SJS 및 TEN에서 발진은 초기에 얼굴, 몸통 윗쪽, 몸쪽 팔다리를 따라 대칭적으로 분포하고 팔다리의 면쪽은 침범하지 않다가 수일 사이에 원심성으로 전신에 확산된다³⁾. 초기 발진은 불규칙한 모양과 암적색 혹은 자줏빛의 홍반성 자색반 반점이나 미세한 홍역모양 반구진이며, 편평한 비전형 표적병터가 같이 나타나면서 이 발진들이 점차 광범위하게 융합되어 전신에 미만성 홍반을 나타낸다⁴⁾. 피부는 만지기만 해도 통증을 쉽게 자각하며, 홍반 부위에서 압력을 가하면 표피가 밀려 찢어지는 Nikolsky 징후 및 물집을 수직으로 누르면 옆으로 퍼지는 Asboe-Hansen 징후가 양성을 보이는데 이 시기에는 전신의 피부가 쉽게 균열되고 이완성 물집을 자주 나타낸다^{3,4)}. 회백색의 괴사된 표피는 특히 압력이 가해지는 부위에서 쉽게 탈락하여 붉고 습하며 진물이 나는 진피층을 노출하게 된다³⁾.



Figure 1. (A) Stevens-Johnson syndrome showing epithelial detachment less than 10% of total body surface area, multifocal blisters, flattened atypical targets, widespread erythematous purpuric macules of whole torso.



Figure 1. (C) Toxic epidermal necrolysis invading more than 30% of total body surface area.



Figure 1. (B) Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap showing widespread denudation mimicking scaling burn, epithelial detachment of 10~30% of total body surface area, flattened atypical targets, and confluent purpuric macules of trunk.

물집다형홍반, SJS 및 TEN의 주요 임상적 특징과 감별점은 Table 1-3과 같다. 물집다형홍반은 단순포진이 자주 선행하며, SJS 및 TEN은 약물에 의해 발생하는 급성 약물과민반응의 일종이다³⁾. 물집다형홍반은 젊은 남성에게 많고, 재발이 잦으며(30%), 발열 등 전신증상이 미미하고, 점막 침범이 가벼우며, 암, 결합조직질환, HIV 감염 등과의 연관성이 없다⁸⁾. 물집다형홍반의 주요 유발인자는 단순포진, *Mycoplasma pneumoniae* 등 감염으로 초발 단순포진이 29%, 재발 단순포진이 17%를 차지하며, SJS 및 TEN과는 달리 약물은 발병 원인의 5~18%만 차지한다⁸⁾. 물집다형홍반은 손발, 팔다리, 얼굴 등의 말단부위에서 시작하여 몸통으로 진행되는 구심성 전파가 특징으로 대칭적 분포를 나타내며, 융합되지 않는다⁴⁾. SJS 및 TEN은 얼굴, 목, 몸통에서 시작하여 손발, 팔다리 등 말단부위로 진행되는 원심성 전파를 나타내며, 병터가 넓게 융합되는 특징이 있다⁹⁾. 물집다형홍반은 60% 미만에서 구강점막에 국한된 가벼운 점막 침범만 있으나 SJS 및 TEN은 두 군데 이상의 점막 침범을 동반하며 심한 점막유착을 초래할 수 있다^{3,4)}. 물집다형홍반은 국소적 전형 표적병터나 융기된 비전형 표적병터를 보이지만 SJS 및 TEN은 편평한 비전형 표적병터, 광범위한 홍반 및 자색반 반점이 특징이다⁸⁾. SJS 및 TEN은 Nikolsky 징후, 전구증상, 전신증상, 각종 합병증이 저명하나 물집다형홍반은 그렇지 않다³⁾. 물집다형홍반은 재발이 잦지만 예후가 양호하며, SJS 및 TEN은 재발은 없으나 전격성으로 진행되므로 예후가 나쁘다^{8,10-13)}. 사망률은 SJS이 5% 미만, TEN이 25~35%인 반면 물집다형홍반으로 사망하지는 않는다^{9-11,14)}.

유병기간은 물집다형홍반이 3주 이내, SJS은 4~6주, TEN은 8~10주로 알려져 있다^{3,12)}. 조직소견 상 물집다형홍반은 현저한 유두진피 부종, 조밀한 상부진피의 염증성 침윤, 표피의 국소적 위성세포괴사(satellite-cell necrosis)가 특징인 반면, SJS은 표피의 부분 괴사(partial-thickness necrosis of epidermis), 표피

밑물집이나 표피/진피간 균열, 상부진피의 혈관 주변으로 희박한 림프구 침윤(sparse perivascular lymphocytic infiltrate)을 동반하며 (Fig. 2A), TEN은 표피 전층의 괴사(full-thickness necrosis of epidermis), 융합된 표피밑물집, 상부진피의 희박한 염증성 침윤을 동반한다 (Fig. 2B)⁹⁾.

Table 1-3. Clinical characteristics of bullous erythema multiforme (bullous EM), Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN)

	Bullous EM	SJS	TEN
Detached area	< 10% of BSA	< 10% of BSA	> 30% of BSA
Preceding Herpes simplex	+	-	-
Drug association	+/-	+	+
Distribution	Acral/symmetric, Centripetal spreading Not coalescent	Truncal Centrifugal spreading, Coalescence	Truncal Centrifugal spreading, Coalescence
Mucosal involvement	+/(only oral mucosa)	+(>2 sites)	+(>2 sites)
Target lesions	Localized typical targets Raised atypical targets	Flat atypical targets	Flat atypical targets
Widespread erythematous/purpuric macules	-	+	+
Nikolsky sign	-	+	+
Prodromes	-	+	+
Constitutional symptom	-	+	+
Complications	-	+	+
Prognosis	Good	Aggressive	Fulminant, aggressive
Recurrence	++(30%)	Episodic	Episodic
Mortality rate		1~5%	25~35%(30%)
Duration	1~3 weeks	4~6 weeks	8~10 weeks
Mucosal scarring	Healing	+	+
Histology	Epidermal satellite-cell necrosis Papillary dermal edema Dense upper dermal inflammatory infiltrates	Partial-thickness necrosis of epidermis Sparse upper dermal inflammatory infiltrates Subepidermal cleft or blisters	Full-thickness necrosis of epidermis Sparse upper dermal inflammatory infiltrates Subepidermal blisters

*BSA: body surface area

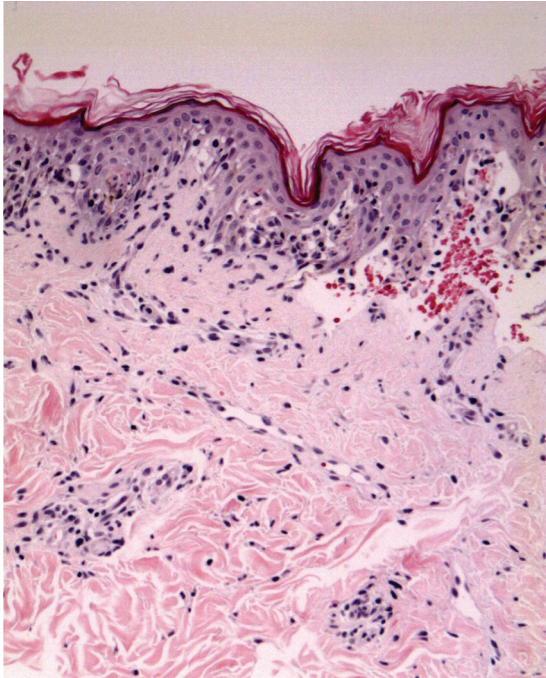


Figure 2. (A) Skin specimens of Stevens-Johnson syndrome with partial-thickness necrosis of epidermis and dermo-epidermal separation (H & E, $\times 100$).

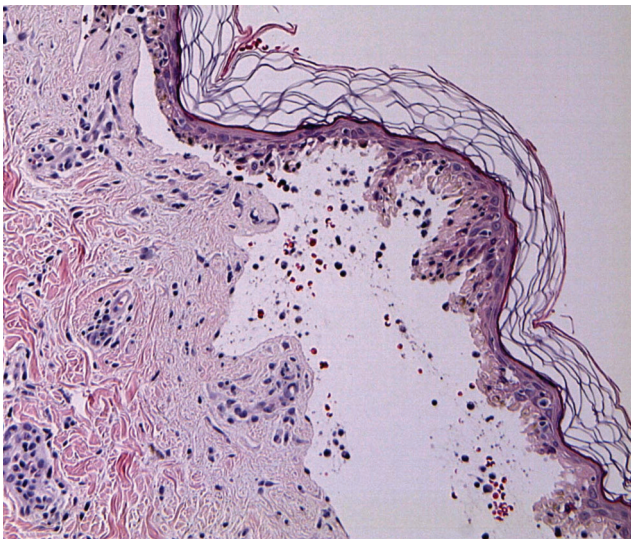


Figure 2. (B) Skin specimens of toxic epidermal necrolysis with full-thickness necrosis of epidermis, subepidermal blisters, and sparse upper dermal infiltrates (H & E, $\times 100$).

2. 역학

SJS는 1년에 인구 백만명 당 2~7명, TEN은 0.4~1명 꼴로 발생한다^{3,16}. 그러나 동양권에서는 이보다 발병률이 높아서 남부 인도에서는 전체 약물유해반응 환자 중 무려 19.5%가 SJS 및 TEN에 해당되었다¹⁷. 30~40대 이상의 성인에서 가장 많이 발병하지만 SJS이 젊은 층에 좀 더 많다면 TEN은 미숙아를 포함하여 전 연령에서 발생한다^{15,17}. 그러나 젊은 연령층에 비해 고령층에서 TEN의 발생률이 2.7배 많을 뿐 아니라 사망률도 고령층이 2배 이상 더 높다(51%)¹⁷. 여자가 1.5~2배 더 많지만¹⁵ 소아에선 남아가 여아보다 2.5배 더 많다⁹. 백인보다 흑인에서 사망률이 높다⁹. 원인 약물에 반복 노출된 경우가 더 위험하고, 진행 속도가 빠르다⁶. 일반 인구에서보다 HIV 감염증, 암, 결합조직질환 환자에서 빈발하며⁹, 특히 HIV 감염자에선 일반 인구에서보다 1,000배 발병률이 높다^{4,16}.

3. 발병기전

1) 세포독성림프구(cytotoxic T-cell) 및 항원인식

약물연관항원을 표현하는 각질형성세포에 대한 지연형 세포매개 세포독성면역반응이 주된 기전이며, 표피손상은 각질형성세포의 세포자멸사(apoptosis)에 의한다¹. 하부 진피에는 CD4+ T-세포가, 물질액 내부, 표피, 표피-진피 경계부 및 상부 진피의 혈관 주변에는 $\alpha\beta$ T-세포수용체 발현 세포독성 CD8+ T-세포가 침윤한다³. CD8+ 세포독성림프구는 풍부한 가용성 IL-2 수용체(sIL-2R)를 발현하는데 각질형성세포의 세포자멸사를 일으키는 주된 작동세포이다^{3,4,15}. TEN 환자에서 세포독성림프구는 표피보다 물질액 안에 가장 많이 존재하며 진피는 희박하다⁶. 세포독성림프구의 침윤 정도가 심할수록 표피 탈락면적이 커지므로 보다 중증으로 피부를 침범한 경우에 세포 침윤 정도가 심한 것으로 추정한다^{16,17}. 세포독성림프구는 granulysin 등 가용성 세포자멸사 매개체를 직접 분비하거나, 분비할 수 있는 다른 세포를 동원하여 직간접적으로 각질형성세포를 파괴시킨다⁹. TEN 환자의 물질액과 혈청에 활성화 T-세포의 표지자인 sIL-2R 및 sIL-2가 고농도로 검출되고¹⁷, 자가분비(autocrine) IL-2 순환고리는 CD8+ 세포독성림프구의 클론 증식과 관련이 있다¹³. 그 외에 CD4+ T-세포, 선천면역계에 속하는 CD3-CD56+ 자연살해세포, CD56+ 자연살해/T-세포, factor XIIIa+ 가지돌기세포(dermal dendrocyte), CD14+CD16+ 단핵구, MAC387+ 포식세포, 호중구, 비만세포 등이 관여한다⁴. CD14+CD16+ 단핵구는 표피 및 진피/표피결합부위에 무수히 침윤한 후 CD137/CD137L 시스템을 경유하여 CD8+ 세포독성림프구의 세포독성능과 증식을 강화한다⁴. Factor XIIIa+ 가지돌기세포는 진피에, MAC387+ 포식세포는 표피에 풍부하게 존재한다¹⁷. 단핵구 및 포식세포는 질환 후기에 많이 침윤되며, TNF- α , IL-12, IFN- γ , TRAIL (TNF- α related apoptosis-inducing ligand)과 TWEAK (TNF- α related weak apoptosis inducer)를 생산함으로써 세포자멸사 과정에 기여한다^{4,16}. 자연살해세포와 CD56+ 자연살해/T-세포도 각질형성세포의 세포자멸사를 유도하는 세포이다⁴. TEN 환자의 표피 및 진피에서 CD40L를 강하게 발현하는 T-세포를 발견하였는데 CD40L은 활성화된 CD4+

T-세포 표면에 발현되는 물질로 포식세포, 가지돌기세포, 내피세포 및 B-세포의 중요한 보조자극인자(costimulatory)로 작용하여 TNF- α , nitric oxide (NO), IL-8, 각종 세포부착물질을 방출시킨다⁴⁾. TEN 환자의 혈청에서 가용성 CD40L (sCD40L)이 증가하므로 sCD40L은 TEN의 표식자가 될 수 있다⁴⁾. CD4+ CD25+ 조절 T-세포는 IL-10을 분비하며 세포독성림프구의 면역반응 증폭을 차단시키는데 이 작용에 결합이 있을 가능성도 있다³⁾. TEN 환자의 진피와 표피에 존재하는 CD4+ 및 CD8+ T-세포는 활성화 T-세포가 표현하는 HECA-452 (skin homing receptor) 혹은 CLA (cutaneous lymphocyte antigen)을 발현하며¹⁵⁾, 말초혈액의 T-세포들에서도 CLA가 증가해있고 이는 질환 활성기에 증가하다가 호전되면 감소하는 양상을 보인다¹⁷⁾. TEN 환자에서의 CD4+ T-세포는 Th1이나 Th2로 분극화되어 있지 않고 같은 농도만큼의 Th1 사이토카인과 Th2 사이토카인을 양산하여 혼합된 Th1/Th2 양상을 보인다¹⁵⁾. 일반적으로 Th1 조력세포는 IL-2, IFN- γ 및 TNF- α 를 분비하여 세포독성림프구와 포식세포를 활성화시키는 반면, Th2 조력세포는 IL-4, 5, 10, 13을 분비하여 호산구 활성화와 IgE 생산을 촉진한다⁴⁾. TEN에서 Th2 반응에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나 아마도 Th1 반응을 억제시키고 세포독성림프구로 인한 조직손상을 제한시킬 것으로 추정한다⁴⁾.

T-세포가 활성화되는 기전은 두가지로 예상된다. 즉, 약물 대사물질이 세포 펩티드에 공유결합 하여 항원물질을 형성하는 pro-hapten 가설과, 각질형성세포의 특이 MHC-I 동종이형 (allotype)에 약물의 항원기(antigen moiety)가 직접 비공유결합하여 면역반응이 시작되는 p-i(pharmacologic interaction with an immunological receptor) 가설이다^{4,17)}. Pro-hapten 가설은 약물이 대사물질로 분해되어 세포 펩티드에 공유결합을 하면 면역계를 자극하는 항원물질을 형성하는 것으로 항원전달세포의 기능이 강조된다⁴⁾. Glutathione이나 glutaraldehyde 같은 항원전달억제제로 항원전달세포를 배양시키면 trimethoprim-sulfamethoxazole 대사물(hydroxylamine, nitrosamine, nitroso)이 T-세포를 증식시키지 못하는 것으로 보아 pro-hapten 가설이 성립되며, abacavir 유발 SJS에서도 pro-hapten 가설이 적용되어 MHC 항원 전달방식에 결합이 있는 항원전달세포를 사용하거나 항원전달세포에 의한 항원 처리를 저해시킬 경우 CD8+ 세포독성림프구의 증식과 활성화가 차단된다⁴⁾. 반면, p-i 가설은 화학적으로 불활성인 약물 원형(parent form, native form)이 각질형성세포의 MHC-I과 T-세포수용체에 직접적으로 비공유결합(hydrogen bond)을 하여 약물 자체가 약물학적 표적이 되어 면역반응을 일으키는 것인데 MHC-I과 T-세포수용체에 대한 약물의 친화성으로 인해 오로지 T-세포 반응만 나타나는 것이며 이는 왜 TEN 환자에서 B-세포 반응이 미미하고, 왜 carbamazepine 부작용 중 백혈구파괴혈관염, 두드러기 등의 B-세포반응이 드문가를 설명해 준다^{4,17)}. 특히 trimethoprim-sulfamethoxazole, celecoxib, lamotrigine, carbamazepine, phenobarbital 등에 의해 유발된 SJS 환자에서 항원전달세포에 상관 없이 이들 약물 원형이 직접 MHC-I 분자와 T-세포수용체에 비공유결합을 하여 T-세포의 클론 증식이 유도되고, 활성화되었다^{4,15,17)}. 표피에는 혈관이 없어 충분한 양의 활

성 대사물이 표피에 도달하지 못하며, carbamazepine 대사물이 각질형성세포의 CYP450-3A, CYP450-1A 등에 공유결합 하여 표피 자체도 제한적인 약물대사(in situ metabolism)를 수행하기도 하지만 표피에서 양산된 활성 대사물의 농도가 약물특이 T-세포 반응을 유도할 정도에 미치지 못하고, 대부분의 약물에서 약물 원형에 대해 특이 T-세포 클론이 형성됨이 확인되었으며, MHC-I 특이 유전적 소인이 강조되면서 활성 대사물에 의한 pro-hapten 가설은 부분적으로만 기여한다고 간주하는 추세이다^{3,15,16)}.

2) Fas, granzyme-B, perforin 매개 세포자멸사

Fas (CD95)는 표피 바닥층 혹은 바닥층 직상부의 각질형성세포 표면에 널리 존재하는 세포막결합단백 수용체로 TNF-R1과 더불어 대표적인 death receptor로 알려져 있고, caspases (cysteine-aspartic proteases, cysteine aspartases, cysteine-dependent aspartate-directed proteases)라는 세포 내 세포자멸사 작동체를 활성화시키는 일련의 과정을 주도한다^{1,16,17)}. 정상인 피부와 비교하여 SJS 및 TEN 환자의 표피에서 Fas 발현 자체가 증가되어 있지는 않다⁶⁾. Fas ligand (FasL)는 TNF- α 계열의 막투과단백으로 CD8+ 세포독성림프구, 자연살해세포, 자연살해/T-림프구, 각질형성세포 등의 표면에 발현되며, 활성화된 이들 세포 표면의 FasL가 표적세포의 Fas에 결합하면 세포 내 caspase를 작동시키고 표적세포를 파괴하게 된다⁴⁾. FasL가 Fas에 결합하여 세포막 안쪽의 Fas-death domain의 형태 변화가 일어나면 FADD (Fas-associated death domain protein)가 동원되어 FADD가 Fas-death domain 및 procaspase-8에 결합하고, procaspase-8는 caspase-8란 활성효소로 자가활성화되어 caspase 경로가 개시된다¹⁷⁾. Caspase는 다수의 단백분해효소군으로 세포 내 주요 단백을 직접 분해시킬 뿐 아니라 핵분해효소를 활성화하여 세포 내 핵을 파괴한다¹⁷⁾. Metalloproteinase는 세포막으로부터 세포막 결합(membrane-bound) FasL의 TNF 상동부위를 분해시켜 가용형(soluble form) FasL 즉 sFasL를 만들어내는데 sFasL도 Fas 수용체에 결합하여 세포자멸사를 유발할 수 있으나 세포막 결합 FasL에 비해 세포자멸사 유도 능력은 떨어진 다^{13,16)}. 실제 TEN 환자의 조직표본에선 진피 내에 단핵세포들이 희박하고, 물질액 안에 존재하는 T-세포는 소수의 FasL 전사물을 양산하므로 FasL의 생성 기원에 대해 논란이 지속되어 왔다¹⁷⁾. TEN 환자의 혈청과 물질액에 고농도의 sFasL가 존재하는데 물질액 안의 T-세포는 FasL를 잘 생성하지 못하며, 항Fas 단클론 항체를 투여하면 물질액 안의 약물특이 세포독성림프구의 세포용해능력이 저하되지 않았고, 피부절편의 각질형성세포 표면에 FasL가 집적되었으며, 각질형성세포 위의 FasL가 T-세포 림프모구백혈병 세포주(Fas-sensitive Jurket cell)나 배양 각질형성세포의 세포자멸사를 유발하고 항FasL 항체에 의해 이것이 저해되는 것으로 보아 각질형성세포에 결합한 FasL가 세포자멸사를 유발하는 sFasL의 근원이고 각질형성세포가 FasL를 주로 생산할 것으로 추정해왔다^{16,17)}. 그러나 각질형성세포도 바닥층을 제외하고는 본질적으로 FasL를 많이 생성하지 못하므로 자가분비 혹은 주변분비(paracrine) 매개 Fas 기전으로 세포자멸사에 관여할 것으

로 보인다¹¹). 또한 TEN 환자의 혈청과 물질역에 sFasL가 같은 양이 있더라도 혈청은 표적세포에 세포자멸사를 유발하나 물질역은 유발하지 못했으며, 고농도의 sFasL가 물질역에 있음에도 세포성분을 제거한 물질역 상층액은 각질형성세포에 세포자멸사를 유발하지 못했고, 정상인에 비해 급성기 TEN 환자의 혈청에 고농도의 sFasL가 검출되다가 회복기에 감소하며, 급성기 및 회복기 TEN 환자의 말초혈액 단핵세포를 원인약물에 배양시키면 sFasL 생산이 급격히 늘어났다¹⁶). 말초혈액 단핵세포에서 생성된 sFasL가 각질형성세포 표면의 Fas에 결합하여 Fas/FasL 경로가 활성화되었으며, TEN 환자의 혈청을 정상 각질형성세포에 적용하면 세포자멸사를 유발했고, 항FasL 항체에 의해 이것이 차단되는 현상을 관찰하였으므로 sFasL의 주된 기원은 말초 단핵세포일 것으로 추정된다^{13,15,16}). 따라서 물질역이나 피부에 침윤한 림프구들이 말초혈액에서 활성화된 후 피부에 도착하는 것인지, 피부에서 활성화되는 것인지에 대한 결론이 나와 할 것이다. 실제로 TEN 초기에는 말초혈액 단핵세포가 물질내 림프구에 비해 CLA를 보다 흔히 발현하다가 병이 진행될수록 물질 안에서 CLA+ 림프구 비율이 높아진다는 점은 전자의 가능성을 높여준다¹⁶). 분명한 것은 Fas를 차단시키면 각질형성세포의 세포자멸사가 중단된다는 것이며, FasL가 풍부한 TEN 환자 혈청을 각질형성세포에 적용하면 용량 비례적으로 세포자멸사가 발생한다¹¹). Fas 결합항체를 함유한 경정맥 면역글로불린이나 FasL 결합 단클론항체를 투여하면 각질형성세포 결합 FasL의 세포용해능력이 저해되었고 이러한 결과를 응용하여 TEN 치료제로 경정맥 면역글로불린을 시도하게 되었다¹¹). 다른 약물발진과 달리 유독 SJS 및 TEN에서 세포자멸사와 관련된 Fas/FasL 경로가 자가증폭되는가에 대해서는 확실하지 않으나 내재적인 세포자멸사 억제 시스템의 유전적 다형성(polymorphism)이 선행한 상태에서 세포독성림프구의 침윤에 의해 세포자멸사가 개시되고 IFN- γ 에 의해 더욱 증폭되는 것으로 추정한다¹³). 하지만 sFasL 수치 상승은 반구진모양약물발진이나 약물과민증후군에서도 관찰되고, sFasL는 TEN 환자의 발병 초기에 급속하고 한시적으로 상승하는 경향이 있으며, sFasL가 간세포 손상에 의한 대사물에 불과하다는 반론도 있어 혈청 FasL 수치가 높을수록 보다 위중한 임상경과를 나타낼 것이라는 가설은 충분히 증명되지 못했다¹¹).

Perforin 및 granzyme-B는 각질형성세포와 혈관내피세포의 세포자멸사에 관계되는데 표적세포에 의해 활성화된 세포독성림프구는 세포질 과립에 있던 perforin을 세포외배출(exocytosis) 방식으로 분비하여 표적세포에 통로를 형성한 후 serine 단백질분해효소인 granzyme-B가 표적세포와 세포독성림프구 사이의 공간에 분비되면 perforin에 의해 형성된 구멍을 통하거나, mannose-6 phosphate 구멍을 통해 세포내섭취(endocytosis) 되어 표적세포의 procaspase-8을 분해시켜 caspase 경로가 활성화된다^{4,15}). TEN 환자의 물질 안에서 granzyme-B에 대해 강한 면역반응도를 보이는 MHC class 1 제한 T-림프구가 발견되었으므로 긴밀한 세포간 접촉에 의해 세포매개 세포자멸사가 발생하는 것 같다¹¹). TEN 환자의 물질역에 존재하는 단핵구들은 항Fas 항체로 처리하더라도 세포자멸사를 개시할 수 있으나 perforin 및

granzyme-B 억제제가 있으면 세포자멸사가 일어나지 않는 것으로 보아 Fas/FasL 경로보다 perforin 및 granzyme-B가 세포자멸사에 더 중요한 작동물질일 것으로 보인다^{4,17}). 경증 약물과민반응과 비교하여 SJS 및 TEN 환자에서 perforin 및 granzyme-B 수치가 증가한다⁴). 말초혈액 단핵세포도 질환 초기에 perforin 생산이 증가하고 스테로이드 투여시 감소하고, 질환의 중증도에 비례하여 perforin 및 granzyme-B mRNA 발현이 증가하는 양상을 보이지만 물질내 림프구에서의 perforin 및 granzyme-B 발현이 훨씬 우월하기 때문에 각질형성세포의 세포자멸사는 perforin 및 granzyme-B를 사용하는 약물특이 독성림프구에 의해 개시된 후 Fas/FasL 경로가 추가적인 표피 손상에 기여하는 것 같다¹⁶). TEN 환자의 조직표본에서 면역조직화학검사를 한 결과 내피세포 세포자멸사가 관찰되는 진피 혈관 주변에 granzyme-B와 TNF- α 는 발현되지만 FasL는 발현되지 않았다⁴).

3) Granulysin 매개 세포자멸사

Granulysin은 직접적 세포간 접촉 없이 세포매개 세포독성을 유발하는 9 KDa 혹은 15 KDa의 전구세포자멸사단백으로 perforin, granzyme-B와 함께 세포독성림프구, 자연살해/T-림프구 및 자연살해세포의 세포독성입자 안에서 발견되는 세포독성단백의 일종이다⁴). 최근 granulysin은 SJS 및 TEN에서 각질형성세포의 세포자멸사를 일으키는 가장 강력한 매개체로 주목 받고 있을 뿐 아니라 조직 진단의 유망한 표식자로 기대되고 있다⁴). Granulysin은 세포자멸사를 개시하는 것 이외에 항종양, 항균, 화학솔림작용, 염증작용 등을 갖는다¹¹). Granulysin은 세포독성림프구 등이 활성화되면 비입자 배출방식으로 밖으로 분비되어 표적세포막을 가위처럼 절개하여 이온 불안정성을 유발하고 미토콘드리아 손상과 세포자멸사를 일으킨다⁴). TEN 환자의 물질에서 granulysin이 검출된 이래 granulysin 매개 세포자멸사 이론은 TEN 환자의 조직표본에서 염중세포 침윤이 미미하다는 점을 충분히 지지해주고 있다³). TEN 환자의 물질역 내에 우월한 세포들은 세포독성림프구, 자연살해세포 및 자연살해/T-림프구로서 말초혈액 단핵세포보다 10~20배의 granulysin, 8배의 granzyme-B, 3배의 perforin 그리고 2배의 sFasL를 양상한다⁴). 세포독성림프구 등에 의해 만들어지는 Perforin, granzyme-B, FasL, NO, TNF- α 등의 양은 granulysin에 비해 소량이고 세포독성능력이 약하다¹¹). 정제 재조합 단백질로 세포독성능을 시험한 결과, granulysin은 TEN 환자의 물질역 안에서 perforin, granzyme-B, FasL보다 낮은 농도 하에서도 유의한 세포자멸사를 유발하였다⁴). 피부병터의 중증도는 물질역 안의 granulysin 농도에 비례하며, granulysin은 생체외실험에서 용량 비례적 세포독성을 나타냈다¹¹). 면역조직화학검사 상 granulysin은 SJS 및 TEN 환자의 피부조직 중에서 괴사된 표피의 테두리에서 강하게 발현된다⁴). Granulysin 결핍 시에 세포 활성이 증가함이 확인되었고, 실험동물에서 정제 재조합 granulysin을 피내주사한 결과 SJS나 TEN에 상응하는 조직괴사와 물질이 재현되었다³). TEN 환자의 80%에서 점막 병터나 피부탈락이 발생하기 직전에 혈청 granulysin 수치가 증가하였으나 다른 약물과민반응에서는 유의한 증가가 없었다⁴).

4) 활성산소(reactive oxygen species, ROS)에 의한 세포내 손상 산화스트레스가 SJS 및 TEN의 발병에 관여할 것으로 추정되는데 GST-는 각질형성세포에서 산화스트레스의 지표로 다른 약물부작용보다 TEN에서 높게 나타난다¹⁾. ROS가 집적되면 FasL 발현 및 TNF- α 의 생산을 자극한다²⁾.

5) 다른 세포매개 세포자멸사 경로

각질형성세포 결합 HLA-E에 의한 CD94/NKG2C 수용체 인식 이 세포독성림프구 및 자연살해세포의 활성화에 관여할 것으로 추정된다³⁾. SJS 및 TEN 환자에선 CD94/NKG2C 수용체를 발현하는 세포독성림프구가 다량 발견되는데 이 수용체는 HLA-E에 의해 활성화되며, HLA-E는 TEN 환자의 각질형성세포에 의해 증가된다³⁾. TEN의 급성기에 CD4+CD25+ 조절 T-림프구의 숫자는 정상이나 기능적으로 결함을 보이며, 질환 후기에 조절 기능을 회복한다³⁾. Alarmins은 조직손상에 대한 반응으로 생성되는 내재성 물질로 선천면역을 활성화시키는데 SJS 및 TEN 환자에선 alarmins 생성을 증가시키는 유전자 발현 양상이 관찰된다고 한다³⁾. 그 외에 gelatinase A 및 B 활성도의 증가, calprotectin 발현 증가 등이 발견되었다³⁾.

6) 사이토카인에 의한 세포자멸사 경로의 증폭

초기의 세포자멸사 자극에 의해 시작된 일련의 신호는 사이토카인에 의해 증폭된다. SJS 및 TEN 환자의 피부조직이나 물질액에서 시행한 면역조직화학 검사에서 Cx3C chemokines receptor-3 (CXCR3)을 제외하고는 C-C chemokines receptor-3 (CCR3), IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, IFN- γ , TNF- α 등이 모두 강하게 발현되었다^{15,16)}. 화상에서와는 달리 TEN 환자에서는 염증성 사이토카인인 IL-1 α 는 낮게 검출된다³⁾. 생체외실험에서 각질형성세포를 IL-1 β , IL-15, IFN- γ , TNF- α 등의 전염증사이토카인(proinflammatory cytokines)으로 자극하면 세포안과 세포표면에서 용량 비례적으로 FasL 발현이 증가한다¹⁵⁾. 약물특이 세포독성림프구는 IFN- γ 를 분비하여 각질형성세포의 TNF- α 와 FasL 생산을 촉진하며, 각질형성세포의 MHC-I 및 MHC-II 발현을 유의하게 증가시켜 perforin/granzyme-B에 의한 세포독성림프구의 세포독성을 더 강화시키며, 거대포식세포, 단핵구 및 가지돌기세포들도 IFN- γ 경사에 의해 동원되고 TRAIL이나 TWEAK를 방출한다^{13,16,17)}. TRAIL은 CD8+, CD1a+, CD14+ 세포에 의해, TWEAK은 CD1a+, CD14+ 세포에 의해서도 만들어지며 이들 세포들은 TEN 환자의 물질 안에서 발견되었다¹⁾. TGF- β 1이나 IL-10는 IFN- γ 매개 FasL 증가작용을 억제시킨다^{13,15)}. TNF- α 는 세포독성림프구나 단핵구에서 다량 분비된 후 death receptor인 TNF-R1를 활성화하여 caspase를 작동시켜 세포자멸사를 유발하는데 TEN 환자의 혈청, 표피, 물질액 및 염증세포 안에서 증가해 있다⁴⁾. TNF- α 는 NO 생산을 자극하여 전자전달회로를 억제하고 ROS의 생성을 증가시키며, 각질형성세포의 MHC-I, Fas 및 FasL 발현을 증가시켜 세포자멸사에 기여한다¹³⁾. 그러나 TNF- α 는 세포자멸사 길항작용을 하는 NF- κ B (nuclear factor-kappa B)를 활성화시키기도 하므로 TEN에서 일종의 보호 역할을 담당

한다는 추정도 존재한다^{4,17)}. NF- κ B는 IFN- γ , TNF- α , IL-8, 11, 12, 15, 16 등의 사이토카인 생산을 조절하는 억제전사인자이다¹³⁾. 강력한 TNF- α 길항제인 thalidomide를 TEN 환자에게 투여하면 오히려 사망률이 증가한다는 보고가 있었다⁴⁾. IL-6, IL-10, IL-13은 정상인에 비해 TEN 환자의 혈청에서 유의하게 상승하지만 IL-6, IL-10, TNF- α 등은 혈청보다 물질액에서 더 높게 측정되는데 IL-10은 각질형성세포에서 주로 분비되어 TEN에서 생산을 저지하는 조절 사이토카인으로 작용할 것 같다^{15,16)}. 그 외에 진피 혈관 내피세포의 손상이나 혈관 주변의 granzyme-B 및 TNF- α 발현 등이 표피의 활성을 감소시킨다¹⁾.

7) NO의 역할

NO는 p53 작용을 통해 caspase 활성도를 자극하여 세포자멸사에 관여한다⁴⁾. 물질이 생기기 전인 TEN 환자의 표피에서 inducible NO synthase (iNOS) 단백질과 mRNA가 증가하였다¹³⁾. 활성화된 T-세포에 의해 분비된 TNF- α , IFN- α 및 IFN- γ 는 이 iNOS의 발현을 증가시켜 각질형성세포에서 NO를 생산하도록 하고 NO 의존성 FasL를 촉진하여 세포자멸사를 일으킨다⁴⁾. 즉 TNF- α , IFN- α 및 iNOS는 한쪽에선 약물특이면역반응을, 한쪽에선 전구세포자멸사물질을 발현시키는 잠재적 가교 역할을 담당한다. NO, TNF- α 에 ROS가 같이 작용하면 산소스트레스를 주고 세포막과 세포 내 소기관을 붕괴시켜 세포자멸사를 일으킨다⁴⁾.

과거에는 Fas/FasL 경로 활성화가 표피 괴사의 주된 원인으로 추정해 왔으나 현재는 granulysin 및 perforin/granzyme-B 매개 세포자멸사, 각질형성세포에서 생성된 ROS와 NO의 역할이 강조되고 있으며, ROS에 의한 세포내손상이 선행한 후 이것이 여러 세포자멸사 시스템을 활성화시킬 것으로 예상된다. 결론적으로 이상의 기전들을 반추하면 다음과 같다. 1) 원인약물이 특히 MHC-I 동종이형에 직접 비공유결합을 하거나, 약물 대사물이 세포 펩티드에 공유결합을 하여 면역물질을 형성하고, 2) MHC-I과 항원을 표현하는 항원전달세포 및 각질형성세포에 의해 CD8+ 세포독성림프구가 활성화되어 IFN- γ 를 분비하여 포식세포와 각질형성세포를 활성화시키고, granulysin, perforin, granzyme-B 등을 분비한다. 3) 활성화된 포식세포와 각질형성세포는 MHC-I 발현이 증가되고 화학솔림인자와 TNF- α 를 분비하고, 4) granulysin, perforin, granzyme-B 등은 표피에 분산되어 세포자멸사를 유도한다. 5) 활성화 CD8+ 세포독성림프구와 각질형성세포는 FasL를 증가시키고 TNF- α 와 함께 추가적인 세포자멸사를 일으킨다. 6) 활성화 각질형성세포에서 분비된 NO와 화학솔림인자에 의해 유입된 호중구는 보조적 역할을 담당한다. 7) Th2 싸이토카인은 세포독성림프구의 증식과 활성화를 차단시키며 면역반응을 완화시키는 조절 역할을 할 것으로 추정된다.

8) 유전적 소인

원인약물에 따라 다양한 특정 HLA 대립유전자 특히 MHC-I 동종이형(allotype)이 보고되어 유전적 인자가 발병에 관여할 것으로 보인다. 아시아, 유럽, 미국 등 세계적으로 carbamazepine, phenytoin 등은 HLA-B*1502와 관련성이 깊으며, 미국 FDA에서

는 친족, 조상 중에 HLA-B*1502 유전형을 가진 극동 아시아계 환자는 carbamazepine 투약 전에 유전자 선별검사를 받도록 권고하고 있다^{1,14}. 4,855명을 대상으로 한 코호트 연구에서 HLA-B*1502 음성인 환자에서 carbamazepine을 투여한 결과, 2개월 후 SJS 및 TEN 환자가 발생하지 않았으며, 이중맹검 전향 무작위 조절연구에서도 HLA-B*5701 음성인 환자 중 abacavir 과민반응이 발생하지 않았다¹⁴. 중국 한족을 대상으로 한 연구에서는 carbamazepine 유발 SJS 환자의 100%에서 HLA-B*1502 대립유전자가 발견되었다¹⁷. 따라서 중증약물유해반응이 자주 보고된 고위험도 약물을 투약하는 경우에는 추후 발생할 수 있는 SJS 및 TEN으로 인한 심신의 피해와 치료비용을 고려하여 HLA 유전형 선별검사(genotype testing, pharmacogenetic screening)를 시행하는 것이 이상적일 것으로 판단한다. Carbamazepine, phenytoin, oxcarbazepine, lamotrigine 등과 같은 방향성 항경련제와 연관성이 있는 B*1502는 백인이나 흑인에서는 드물지만 홍콩, 태국, 인도네시아, 말레이시아 및 필리핀 인구의 15%, 대만 인구의 10%, 중국 북부와 인도 인구의 4%가 해당된다고 밝혀져 있고, 한국과 일본은 중국보다는 낮은 1%로 추정되나 이 역시 백인과 흑인에 비해서는 높을 것으로 추정된다^{5,14}. Carbamazepine에 의한 SJS 혹은 TEN의 발병률은 서구권에서 대략 1만명 당 1명꼴(0.01%)이나 동양인은 10배 더 높다(0.1%)고 보고되었다^{3,4}. HLA-B*1502 유전형을 갖지 않은 사람에서 carbamazepine에 의해 SJS 혹은 TEN이 발생할 가능성은 0.01~0.06%이지만 B*1502 유전형을 가진 사람은 100~500배 발생 위험성이 높아 복용자의 약 5%에서 발병한다⁵. Carbamazepine은 HLA-B*1502 이외에 HLA-B*1511, B*5901, B*5101 A*3101 등과 관련이 있으며, dapsone은 B*1301, allopurinol은 HLA-B*5801, abacavir는 HLA-B57(B*5701), DR7, DQ3, trimethoprim-sulfamethoxazole은 HLA-B*38, DR4, DR7, B12, A29, lamotrigine은 HLA-B*38, B*1502, oxicam계 NSAIDs는 HLA-B*73, A*0206, B12, DR7, acetazolamide나 methazolamide는 HLA-B*5901, B12, Bw44(B*4403), Cw*0102, A24와 관련성이 깊다³⁻⁵. MHC-I 동종이형들은 유전적 표식자로서만이 아니라 직접적으로 T-세포를 활성화시킬 것으로 보인다. 즉 abacavir와 관련된 HLA-B*5701 동종이형을 가진 환자의 말초혈액 단핵세포들은 abacavir에 배양시키면 CD4+ 세포는 활성화시키지 않고 CD8+ 세포를 활성화시켰으며, HLA-B*5701 동종이형 F-pocket 116번 위치의 단일 serine 잔기에 변화가 생기면 abacavir 유발 CD8+ 세포 활성화가 방지된다⁴.

4. 원인약물

TEN의 95%, SJS의 50~75% 이상이 약물에서 비롯된다¹. 8주 이내에 새로 투약한 약제들 중에 원인약물이 있을 가능성이 가장 높기 때문에 약물복용력 조사만으로 60~70%에서 원인약물을 발견할 수 있으며, 20%는 추정이 가능하다^{3,15}. 반응이 나타난 시점이 해당 약물 복용 후 5~28일 사이라면 해당 약물이 원인약물로 가장 유력하고(suggestive), 29~56일 사이는 합당하며(compatible), 1~4일 사이는 다소 가능성 있으나 56일 이후라면

가능성이 거의 없다⁶. 피부접촉검사, 피부따끔찌름검사 등 약물에 대한 피부반응검사는 민감도가 낮아 원인약물의 파악에 도움이 되지 않으며, 경구유발검사는 위험하므로 시행할 수 없다^{15,17}. 생체의 림프구변환시험(lymphocyte transformation test)은 TEN 발생 1주 이내에 시행하면 원인약물을 규명하는 데에 도움이 될 수 있으나 CD8+ 세포독성림프구가 증식능력이 낮은 편이며¹⁶, lamotrigine은 급성기 및 회복기 모두에서 양성률이 낮게 나오는 등 약물에 따라 반응도가 달라서 효용성이 떨어진다⁴. 따라서 환자가 8주 이내에 복용한 약물을 조사하고 각종 문헌 정보를 통해 해당 약물을 복용한 사람 중 SJS 및 TEN이 얼마나 발생하는지의 비교위험도(relative risk rate)를 평가하는 것이 원인약제를 규명하는 일반적 방법이다. 만약 1) 본 증후군을 유발하는 약제로 보고된 약물을 최근 8주 이내에 복용한 것이 확실하고, 2) 과거에는 복용하지 않았으며, 3) 해당 약물 이외의 다른 특별한 발병인자를 따로 찾지 못할 경우 그 해당 약물을 원인약물(culprit drugs, offender drugs, offending drugs)로 지목해야 한다³. 최근에는 ALDEN (algorithm of drug causality for epidermal necrolysis)이란 척도(-12~10점)를 사용하여 약물노출기간, 발병일(index day)에 체내 약물 잔류 가능성, 동일약제에 의한 과거 부작용 경력, 진행기를 넘도록 해당약물을 복용했는지 여부, 기존 보고에 따른 해당약물의 위험도, 다른 유발인자의 존재 여부 등 여섯 가지 항목에 대해 점수를 부과하여 총 6점 이상이면 원인약물이 유력한 것으로 판단한다^{4,6}. 원인약물로는 sulfonamide (acetazolamide, methazolamide, trimethoprim-sulfamethoxazole, sulfamethizole, sulfisoxazole, sulfasalazine, sulfadoxine, sulfadiazine, sulfapyridine, dapsone), allopurinol, carbamazepine, oxcarbazepine, fosphenytoin, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine, primidone 등의 항경련제, oxicam계 NSAIDs, phenylbutazone, diclofenac 등의 NSAIDs, nevirapine, abacavir, thiacetazone, aminopenicillin, cephalosporin, macrolide, quinolone, cycline 등의 항생제, sertraline 등 220여종의 약제가 보고되었다^{9,15}. 2008년 Euro-SCAR (European Severe Cutaneous Adverse Reaction) 연구회에서는 SJS 및 TEN을 유발하는 원인약물을 발생위험도에 따라 네가지 군으로 구분한 바 있다 (Table 2)⁴. 다국가간 증례대조연구를 통해 유럽 지역에서는 'high-risk' 군으로 등재된 약물들이 원인약물의 50%를 차지하는 것으로 조사되었다³. 최근 Euro-SCAR에서 SJS 및 TEN 환자에 대해 광범위한 역학조사를 시행한 결과, allopurinol이 유럽권에선 SJS 및 TEN의 가장 흔한 원인약물(17.4%)로 지목되었으며, 고령의 여성 투약자, 1일 200 mg 이상 복용자일 경우 위험도가 증가한다고 발표하였다⁷. 일반적으로 고령자에선 allopurinol과 항경련제가, 젊은 층에선 항생제가 주된 원인약물이며, 특히 동양권에서는 allopurinol, carbamazepine, phenytoin의 세가지 약물이 가장 흔한 약물로 알려져왔다⁷. 소아에서는 carbamazepine, lamotrigine 등 항경련제와 cloxacillin, penicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate 등 베타락탐계 항생제가 주된 원인약물로 알려져 있다³. Lamotrigine과 nevirapine의 경우 일부에선 점진적으로 용량을 증가시키면 발진의 발생률을 낮출 수 있다고 하나 용량

을 천천히 올리는 것이 SJS 및 TEN의 위험도를 낮추는 방법인지는 불확실하다³⁾. Carbamazepine과 phenytoin을 포함하여 lamotrigine, phenobarbital, primidone, zonisamide 등 유사 방향성 항경련제간의 교차반응은 약 70%에서 흔히 발생하며, 최근에 나온 oxcarbazepine은 비교적 안전한 약이라고 하나 carbamazepine의 10-keto 유도체로서 carbamazepine과 25%에서 교차반응이 발생한다³⁾. 베타락탐 제제로 SJS 및 TEN이 발생한 병력이 있는 사람은 carbapenem, cephalosporin, penicillin, aminopenicillin (amoxicillin, ampicillin) 등을 회피해야 한다⁴⁾. Trimethoprim-sulfamethoxazole 과 sulfapyridine, salazosulfapyridine, sulfadoxine, sulfadiazine, sulfamethizole 등 항균제 계열약물은 세포독성실험 상 교차반응이 관찰되었다⁴⁾. Sulfonamide계 항균제 과민반응은 arylamine 항원기에 기인하며 arylamine은 간 CYP450 효소계를 통해 항원성이 강한 중간대사물인 hydroxylamine으로 산화된다⁷⁾. 그러나 항균제 중 sulfasalazine, sulfisoxazole, sulfonamide계 이노제

(furosemide, bumetanide, thiazide), valdecoxib, celecoxib 등 cyclooxygenase-2 억제제, sulfonamide (chlorpropamide, glyburide, glimepiride, gliclazide, tolbutamide)는 화학구조상 N4 위치에 과민반응을 유발하는 arylamine 항원기가 없으므로 다른 sulfonamide와 교차반응을 일으키지 않는다^{3,14,17)}. 약물 이외의 원인으로는 농약(gramoxone), 화학물질, 훈증약(fumigant), 방사선치료, 조영제, 백신(홍역, 볼거리, 풍진, BCG, DPT, 계절독감), 전신홍반루푸스, 이식편대숙주반응, *Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus, Epstein-Barr virus, dengue virus, cytomegalovirus, 단순포진바이러스 등 바이러스, 세균, 진균 등이 있다^{4,15)}. 물질다형홍반에 비해 SJS에서 감염성 원인은 극히 낮지만 6~10%에서는 단순포진 등의 감염인자가 관여할 것으로 보며, 특히 소아에서는 *M. pneumoniae*나 바이러스 감염이 SJS을 유발할 수 있다^{3,8,9)}. TEN에서는 감염성 원인은 없으며, SJS 및 TEN의 10~20%는 원인을 찾을 수 없는 특발성에 해당된다^{3,8)}.

Table 2. Drugs associated with risk of SJS/TEN according to the 2008 Euro-SCAR study

Confirmed risk (High risk)	Low risk	Potential risk (Doubtful risk)	No determined risk
Allopurinol	Sertraline	Pantoprazole	Propionic acid NSAIDs
Sulfamethoxazole	Acetic acid NSAIDs	Corticosteroid	Thiazide
Sulfadiazine	Macrolides	Pyrazolones	Furosemide
Sulfadoxine	Quinolone	Acetylsalicylic acid	Sulfonamide
Sulfapyridine	Cyclines	Tramadol	Spirolactone
Sulfasalazine	Cephalosporins	Nimesulide	ACE inhibitors
Phenytoin	Aminopenicillins	Ibuprofen	Calcium channel blockers
Fosphenytoin		Paracetamol	Beta blockers
Carbamazepine			Angiotensin II receptor antagonists
Lamotrigine			Statin
Phenobarbital			Insulin
Primidone, Phenylbutazone			Non-sertraline selective serotonin uptake inhibitors
Oxicam NSAIDs, Nevirapine			Non-pantoprazole proton pump inhibitors
Thiacetazone			

5. 임상경과

약물 노출과 발병간의 간격은 평균 2주(5일~8주) 이내로 알려져 있다^{3,10-12)}. 원인약물에 재노출시에는 이 간격이 단축되어 수시간 이내에 반응이 나타난다⁴⁾. 33~50%에서 48시간~2주간에 걸쳐 고열, 권태, 두통, 기침, 콧물, 목얇이, 구토, 설사, 근육통, 관절통, 식욕부진, 병감(malaise) 등을 자각한다^{4,15)}. 물이나 침을 삼킬 때에 통증을 자각하고, 눈이 점차 따가운 것이 점막 침범을 시사하는 초기 소견이다³⁾. 그러나 33%는 전구증상 없이 피부병터로 바로 시작되고, 33%는 점막 증상으로 시작된다³⁾. 일부 환자에선 발병 24시간 이내에 전신의 표피박리가 발생하기도 한다¹⁷⁾. 그러

나 대부분의 경우 발병 4~5일째에 최대의 병터가 나타나서 7일째까지는 계속 진행된다³⁾. 발병 후 7일째까지의 진행기(progression phase)에 이어 2~3주째에는 병터의 진행이 멈추는 정점기(plateau phase)에 달하는데 이 시기에 패혈증, 다발장기부전, 파중혈관내응고 등 위중한 전신 합병증이 발생한다³⁾. 발병 4~6주째는 퇴행기(regression phase)로서 피부재상피화가 본격적으로 이뤄지면서 피부가 정상화되지만 TEN의 경우에는 완전히 쾌유되는데에 총 8~10주가 소요된다¹⁶⁾. 모든 병터에서 재상피화는 발병 수일째부터 천천히 시작되나 점막 부위, 압력이 가해지는 부위, 감염 부위 및 마찰 부위는 속도가 더 완만하다^{4,17)}. 극도

로 심한 환자에서 재상피화가 생긴 부위에 다시 표피박리가 나타나기도 하나 이러한 경우에도 머리덮개는 침범하지 않는다⁷⁾.

6. 검사소견

진단적인 선택적 검사는 따로 없다. 일반혈액검사에서는 환자의 70%에서 림프구감소, 30%에서 호중구감소, 15%에서 혈소판 감소, 호산구증가, 백혈구증가, 빈혈 등이 나타내는데 특히 호중구감소와 혈소판감소는 불량한 예후와 관련이 있다³⁾. 림프구감소는 CD4+ 림프구감소에 기인하며 T-세포 기능 저하와 관련이 있다³⁾. 고나트륨혈증 등 전해질 이상, 저단백혈증, 저알부민혈증, 혈중 요소 상승, Cr 상승, AST 혹은 ALT 상승, 침샘 기원 amylase 상승 등이 동반될 수 있다³⁾. 과다대사, 인슐린 분비 저하 및 인슐린 저항성으로 인해 고혈당이 나타나며 252 mg/dL 이상의 혈당은 불량한 예후와 관련이 높다¹⁴⁾. 피부병리조직검사는 민감도는 높으나 특이도는 떨어지는데 발병 초기에 동결조직에서 저명한 표피 괴사 소견을 발견하는 것이 반구진약물발진 등 다른 경미한 약물발진과의 감별에 도움을 준다¹⁴⁾. 피부조직검사에서는 초기에는 표피 바닥층 상부에서 소수의 각질형성세포 괴사가 존재하지만 급속히 진행되면서 표피 전층 혹은 부분 괴사, 표피밀물집, 표피/진피간 분리, 표피의 CD8+ 양성 T-세포, 상부 진피의 CD4+ 또는 CD8+ T-세포, 포식세포 등 단핵구 침윤 등이 관찰된다³⁾. 호산구는 희박하며, 때로 혈관내피세포, 털집 및 땀샘 상피세포의 괴사가 동반될 수 있고, 직접면역형광검사는 음성이다³⁾. TEN을 조기 진단하는 혈청 표지자로 sCD40L, granulysin, sFasL, perforin/granzyme-B 등이 제시되고 있으며, 특히 최근 면역크로마토그래피 검사를 통해 10 ng/mL 이상의 혈청 granulysin을 15분 이내에 검출하는 진단기법이 개발되었는데 민감도가 80%, 특이도가 95.8%로서 주목을 받고 있다¹⁴⁾. High-mobility group protein B1 (HMGB1) ELISA는 TEN 환자의 괴사 각질형성세포에서 HMGB1이 강하게 염색되는 면역조직화학소견에 착안한 검사법인데 다른 약물발진과 달리 SJS 및 TEN 환자에서만 HMGB1이 유의하게 상승하였으며, granulysin과 FasL와는 달리 발진이 생긴 이후에도 지속적으로 상승하므로 위음성을 피할 수 있다¹⁴⁾. 그 외에 glutathione-S-transferase-pi, thymus and activation regulated chemokine (TARC), 혈청 LDH, 진피 침윤의 bcl-2 발현, 물질역의 alfa-defensins 1, 2, 3 등이 조기 진단용 표지자로 유망하다¹⁴⁾.

7. 합병증 및 예후

염증성 사이토카인의 혈행 순환으로 다양한 내부장기의 손상이 발생한다¹⁷⁾. 합병증으로 눈 이상, 요로점막 이상, 식도점막 이상, 폐색전증, 폐부종, 폐렴, 성인호흡곤란증후군(adult respiratory distress syndrome), 위장출혈, 심근경색, 심근염, 심부전, 신부전, 간염, 간부전, 다발장기부전(30%), 깊은정맥혈전증, 패혈증, 빈혈, 혈구형성계통 이상, 뇌병(encephalopathy), 외상후스트레스 장애 등이 있다¹⁴⁻¹⁷⁾. 한 코호트 연구에서는 생존자의 90%에서 진단 1년 이내에 평균 3가지 이상의 합병증이 발생하고 이것이 심각한 수준으로 삶의 질을 떨어뜨린다고 하였다³⁾. 가장 위중한 급

성기 합병증은 패혈증으로 질환초기엔 황색포도알균, 후기엔 녹농균 등 그람음성균에 의한 피부감염이 패혈증을 유발한다³⁾. 혈액배양검사상 양성인 환자의 1/3은 피부에는 없는 엔테로박터(enterobacteriae)가 검출되므로 소화기 병터에서 파급되는 것으로 추정한다³⁾. 후기 합병증 중 눈 합병증이 가장 흔하고 심각한데 20~79%(평균 50%)에서 발생하며, 80%에서 초기부터 화농결막염으로 시작되고, 내원 초기에 눈 손상의 중증도가 높은 환자일수록 후기 눈 합병증의 발생률이 증가한다^{14,15)}. 전체 TEN 환자의 40%에서 위중한 후기 눈 합병증에 시달린다¹⁵⁾. 눈건조증후군(dry eye syndrome)이 가장 흔한 후기 합병증인데 급성기에 눈 증상이 없던 환자도 일정 시간이 지나서 눈건조증후군이 발생할 수 있다^{3,14)}. 결막 상피의 기능 손상 및 건조, 비정상 눈물막으로 인해 후기 합병증이 생기는데 눈부심, 이물감, 경계눈꺼풀염, 결막 거짓막 형성, 결막막 섬유화, 표재점모양각막염, 각막짓무름, 결막 불음(symblepharon), 눈꺼풀불음(ankyloblepharon), 속말림(entropion), 속눈썹증(trichiasis), 각막결막화, 각막상피화, 각막 섬유화, 각막혼탁, 각막혈관신생, pannus 형성, 전방포도막염, 범안구염(panophthalmitis), 실명 등이 동반된다^{14,17)}. 눈물샘 및 침샘이 침범되면 나중에 쇼그렌증후군과 유사한 증상이 생긴다¹⁷⁾. 점막 침범은 90%에서 두군데 이상 부위에 발생하는데 피부발진보다 선행하거나 피부발진보다 나중에 속발하기도 한다³⁾. 구강 및 입술은 87% 이상에서 침범되며, 입술은 특징적으로 통증이 심한 융합된 출혈 딱지, 짓무름, 회백색 거짓막을 형성하고, 33%에서 구강통증, 구강건조, 이빨이상, 치주질환, 잇몸염, 혀 이상, 침과 다분비, 침분비저하, 침 산도저하, 호흡곤란, 삼킴곤란, 건조증후군(sicca syndrome), 구강섬유화 등을 동반한다¹⁴⁾. 성기는 40~63%에서 침범하여 귀두염, 포경, 성교통, 질건조증, 외음질염, 질출혈, 질협착, 요로협착 등이 유발된다¹⁴⁾. 젊은 여성의 경우 발병 후 수년이 지난 후에 소음순에 자궁내막상피나 점액샘이 자라는 외음샘증(vular adenosis)으로 인해 출혈, 통증, 짓무름이 발생한다¹⁷⁾. 전체 환자의 34~50%에서 눈, 입, 성기 점막을 모두 침범한다¹⁴⁾. 그 외에 항문 및 곤은창자협착, 구강, 비강 및 인후두 괴양 및 협착, 식도협착, 식도괴양, 식도출혈, 위궤양, 위출혈 등이 유발될 수 있다³⁾. 과다색소침착, 색소침착저하, 피부강축, 탈모, 위축흉터, 비후흉터, 손발톱이상(30~50%: 손발톱바닥 색조변화, 능형성, 손발톱없음) 등이 유발된다³⁾. 색소침착저하가 과다색소침착보다 더 흔하며 과다색소침착은 여러 치료를 통해 호전이 가능하다¹⁷⁾. 호흡기 증상은 15~25%에서 발병하는데 기관지분비증가, 저산소증, 호흡곤란, 출혈, 간질폐렴, 폐쇄세기관지염, 공기증(emphysema), 무기폐, 만성기관지염, 기관지확장 등이 나타난다^{3,14)}. 기관지 침범 여부와 피부의 중증도 혹은 원인약물과는 관련이 없다³⁾. 급성호흡부전은 예후가 나쁘고, 대개 피부병터 발생 직후에 생기지만 초기엔 흉부 X선검사가 정상 소견을 보여도 간질 침윤이 급속히 진행하여 성인호흡곤란증후군으로 진행할 수도 있다¹⁴⁾. 호흡기 증상이 발생한 경우 감염간질폐염에 의한 기관지 상피 탈락을 감별하기 위해 굴곡기관지경술(fiberoptic bronchoscopy)가 필요할 수 있다³⁾. 폐증상을 수반한 TEN 환자에 대한 전향연구에서 25%의 환자가 저산소증, 호흡곤란, 기관지점막탈락 등의

조기 폐기능이상을 나타냈다⁴⁾. 창자 이상은 흔하지 않으나 창자 상피 괴사로 인해 흑색변, 설사, 복통, 흡수장애 등을 초래할 수 있다³⁾. 콩팥 이상도 드물지만 혈뇨, 단백뇨, 미세알부민뇨, 질소혈증, 몸쪽 세뇨관 손상, 토리콩팥염 등을 동반할 수 있는데 급성신부전이 발생하면 콩팥 기능의 예후는 불량하며, TEN의 중증도와 미세알부민뇨의 정도와는 직접적 연관성이 알려지지 않았다⁴⁾. TEN의 발병 기전에 관여하는 각종 사이토카인의 콩팥독성이 세뇨관, 토리콩팥 장벽 및 혈관사이세포(mesangial cells)의 파괴를 유발하는 것으로 보인다⁴⁾. SJS의 평균사망률은 1~5%, TEN은 25~35%로 알려져 있다^{8,14)}. RegiSCAR 연구에서는 SJS 및 TEN 환자의 사망률이 발병 6주째에 23%, 1년 후엔 34%, 5년 후엔 35%로 보고한 바 있다⁴⁾. 가장 흔한 사망원인은 피부감염에 의한 패혈증이며, 그 외에 다발장기부전, 폐색전증, 성인호흡곤란증후군, 심부전, 신부전, 위장출혈 등이 있다^{9,16,17)}. 불량한 예후를 일반적으로 시사하는 인자들로는 고령, 병터 면적(>10% 이상), 호중구감소증(30%), 혈소판감소증(15%), 악성질환 등 기저 질환 동반, 패혈증, BUN 증가(>28mg/dL), 장기 출혈, 신부전, 폐부종, 심부전 등 내부 장기 손상, 골수이식 환자, 여러 약물을 복용한 경우, 혈당 증가(>252mg/dL), 혈중 bicarbonate 감소(<20mEq/L), 내원 시 빈맥(>120/min), 고나트륨혈증, 진피의 단핵구 침윤 정도가 심한 경우 등이 불량한 예후를 시사하는 지표들이다^{4,17)}. 소아에서는 상대적으로 예후가 좋고 사망률이 낮다고 알려져 있다^{8,17)}. 질환의 중증도를 나타내는 객관적 지표로 가장 많이 사용되는 것이 SCORTEN (score for severity-illness of TEN)으로 경과를 예측하는 데에 도움이 된다 (Table 3).

Table 3. SCORTEN (score of severity-of-illness for toxic epidermal necrolysis): a prognostic scoring system for patients with epidermal necrolysis

SCORTEN prognostic factors	points
Age > 40 years	1
Malignancy (cancer or hematopoietic malignancy)	1
Body surface area involved > 10%	1
Serum urea level > 28 mg/dL (10 mmol/L)	1
Serum bicarbonate < 20 mEq/L (20 mmol/L)	1
Serum glucose > 252 mg/dL (14 mmol/L)	1
Heart rate > 120 beats/minute (1st24hours)	1
Total	7
SCORTEN	Expected mortality rate(%)
<1	3.2
2	12.2
3	35.3
4	58.3
5	90

SCORTEN은 40세 이상 연령, 악성종양 동반, 체표면적 10% 이상 침범, 첫 내원 24시간 이내에 빈맥(>120회/분), 혈당(>252 mg/dL, >14 mmol/L), 혈중 요소(>28 mg/dL, >10 mmol/L), 혈청 bicarbonate(<20 mEq/L) 등 7가지 지표로 구성되었는데 한가지에 해당될 때마다 1점씩 합산하며, 표준예측사망률(<1점: 3.2%, 2점: 12.2%, 3점: 35.3%, 4점: 58.3%, 5점 이상: 90%)에 의해 해당 환자의 사망 가능성을 타진한다^{14,17)}. SCORTEN은 입원 후 24시간 이내에 한번 측정하고, 3일 후 재측정해야 한다¹⁴⁾. 원인 약물의 종류와 투약 용량, HIV 감염 여부 등은 사망률과 연관이 없다³⁾. SCORTEN이 3~6점이었던 환자들의 평균 생존기간은 7개월이었고, 병원에 내원하기 전 5일 이상 지연된 환자들은 18개월이었다¹⁴⁾.

8. 치료

치료의 핵심은 원인약물을 조기에 중단하고, 피부상처에 대해 보존적 치료를 시행하며, 내과적 약물치료를 하는 것이다³⁾. 조기에 원인약물을 중단할수록 세포자멸사에 대한 자극을 제거하게 되는 것이며, 생존률을 높인다³⁾. 그러나 약물반감기가 긴 약물의 대사물은 체내에서 계속 잔류하므로 원인약물을 중단하더라도 생존률이 높아지지 않는다^{1,17)}. SCORTEN 2점 이상에 해당되는 환자는 중환자실이나 화상전문센터에서 집중간호를 받는 것이 좋다³⁾. 수액 공급, 전해질 교정, 적정 실내온도(28~30℃) 유지, 기관지 삽관, 기관지 관리, 가습기, 분무기, 산소 공급, 인공호흡기 사용, 고단백 영양 공급, 위궤양 예방, 통증 관리, 감염 차단, 구강 세척, 치아 관리, 눈점막 관리, 성기 관리, 요로 카테타, 예방적 항응고조치, 무균 처치 등 보존요법이 가장 중요하다^{4,15)}. 수액은 내원 시부터 결정질용액(crystalloid)으로 투여하되 본 병증에서는 화상과 달리 간질 부종, 혈관 투과성 변화, 'third space' 현상은 없기 때문에 같은 정도의 화상 환자에 비해 수액 투여량은 적게 설정해야 한다^{3,15)}. 중심정맥 수액선을 설치할 경우 피부가 찢어지고 2차감염이 일어나므로 가능하면 말초정맥에서 수액선을 마련하되 병터에서 떨어진 위치에 말초정맥관을 삽입해야 한다^{13,14)}. 비경구영양공급(parenteral nutrition)에 비해 경구식이가 생존률을 높이고, 상처 치유를 촉진하며, 위장관으로부터의 세균 전파 위험을 낮추기 때문에 경구식이를 추천하며, 비경구영양공급은 경구식이 불가능한 상황에서만 제한적으로 시도한다^{1,3)}. 위장관 점막의 손상 때문에 가능하면 코위관은 삽입하지 않는다¹⁵⁾. 고혈당은 SCORTEN에서 불량한 예후와 관련되므로 인슐린 투여 등으로 혈당을 유지해야 한다³⁾. 점막 유착 부위는 정기적인 간격으로 물리적으로 떼어주어야(manual lysis) 한다¹⁷⁾. 감염 관리를 위해 정기적으로 피부, 혈액, 소변, 객담 등에서 48시간 간격으로 세균배양검사를 의뢰해야 하며, 예방 차원의 선행적인 항생제 투여는 내성 균주를 양산하므로 추천하지 않는다¹⁾. 그러나 고열 혹은 저체온, 오한, 호흡곤란, 의식소실, 혈압저하, 조절되지 않는 고혈당, 요 배출량 감소 등의 상황에선 감염증을 의심하고 항생제 투여를 고려해야 한다¹⁷⁾. 불필요한 약물, 빈번한 카테타 사용이나 침습적인 의도기기의 사용도 피해야 한다¹⁾. 안구 병터에 대해서는 무방부제 윤활점안액, 인공누액, 자가혈청누액, 항생제 점안

액, 스테로이드 점안액, cyclosporin 점안액, 비타민A, 유착부위의 물리적 제거, 냉동보관 양막이식, 가스투과 공막 콘택트렌즈, 반대편 각막가장자리(limbus)나 구강점막에서 추출한 자가줄기세포 이식술 등을 시도한다^{3,14}.

1) 상처치료

일부에선 괴사 표피를 초기에 제거하기도 하나 화상 환자에서 처럼 침습적이고 과도한 괴사조직 제거나 잦은 드레싱 교환은 오히려 표피재생을 저해하므로 하지 말아야 한다¹. 본 병증에선 표층 괴사만 발생하므로 염증성 사이토카인의 분비로 줄기세포 증식을 자극하여 재생피화에 도움을 주므로 파라핀 거즈 등으로 비접착(non-adherent) 드레싱을 수행하고 괴사조직을 어느 정도 보존시켜 놓는 것이 바람직하다^{3,14}. Biobrane[®] 등 최근에 많이 쓰는 드레싱 도구들은 내구성이 좋은 생물학적, 생합성, 은합유 부착물로서 이중층막(bilaminar membrane)으로 조성되었으며, 매일 교환하지 않아도 되며, 상처의 통증 및 염증을 감소시키고, 단백 및 체액 소실을 줄이고, 재생피화를 촉진하며, 피부감염의 위험을 줄이는 장점이 있다¹⁵. 항균 소독액으로 매일 상처를 치료한 군과 합성 이중층막 드레싱 부착물로 치료한 군을 비교한 결과, 후자가 회복 기간 단축, 통증 경감, 혈청 단백 소실 완화 등의 면에서 우월하였다¹⁴. 삼출이 심한 경우 흡습력이 강한 alginate, foam, hydrofibers 등이, 건조한 경우는 hydrogel, cellulose가, 압력이 가해지는 깊은 상처는 film, hydrocolloid, collagen 등이 효과적이다¹³. 이외에 항균력이 강화된 nanocrystalline silver dressing, 돼지 이종이식(porcine xenograft), 부분층피부동종이식(split-thickness allograft), 배양 자가표피이식, 태블릿줄기세포이식 등이 시도된다^{15,17}. 국소 silver sulfadiazine 등 sulfonamide 항균제제는 도포 부위에 표피 손실을 일으키며, 드레싱 수행 시 통증을 유발할 수 있고, 사용 후 전신 민감화나 백혈구감소의 위험성 때문에 사용하지 말아야 한다^{15,16}.

2) 면역조절제

IVIG (human immunoglobulin-G), 전신 스테로이드 (corticosteroid), cyclosporine, cyclophosphamide, 혈장분출술 (plasmapheresis), 혈액투석, N-acetylcysteine, pentoxiphylline, thalidomide, etanercept, infliximab, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), 아연(zinc) 등을 시도한다. 질환의 희귀성으로 인해 조절된 무작위 대조연구로 다기관을 통해 입증된 치료법은 한가지도 없으며 대부분 단일 치료증례나 개방연구를 통해 발표된 방법들이다¹⁸. 전 세계적으로 비교적 많이 선택하는 약제는 스테로이드, IVIG, cyclosporin의 세가지인데 EuroSCAR 연구에서 시행한 광범위 후향연구에서는 IVIG, cyclosporine, 스테로이드 중 어느 것도 보존요법에 비해 유의한 이득이 없었다고 결론 내렸다^{9,15}.

(1) 전신 스테로이드

SJS 및 TEN의 치료제로 지난 30년간 사용해온 약물로서

dexamethasone, hydrocortisone, prednisolone, methylprednisolone 등을 시도하며, 일반적으로는 경구 prednisolone 100mg/day 또는 경정맥 methylprednisolone 1~2mg/kg/day로 투여를 시작한다¹³. 스테로이드는 IL-2 전사 및 AP-1 전사인자를 억제하여 T-세포 활성화를 감소시키며, 세포자멸사 조직에서 Fas/FasL를 감소시키지만 TNF- α 가 과다 분비된 상태에서는 NF- κ B 활성도를 저해시켜 세포자멸사를 촉진시킬 수도 있다¹³. SJS의 발병 초기에는 단기간의 고용량 스테로이드를 투여하는 것이 일반화되어 있으며, 감염 위험성 때문에 스테로이드는 초기에만 고용량으로 쓰고 경과가 좋아지면 즉시 용량을 줄여 감량해야 한다⁹. 그러나 TEN에 있어서는 스테로이드가 질환의 진행을 멈추지 못하고, 입원 기간을 연장시키며, 감염 위험성 및 패혈증의 발생률을 증가시키고, 감염 징후를 차폐시키며, 상처 치유를 지연시키고, 소화기 출혈 등 내부 장기의 합병증을 증가시키며, 사망률을 높인다는 점들 때문에 TEN에서는 사용하지 않는 추세이다¹¹. 반면 최근에는 TEN 치료에서 스테로이드의 효과를 주장하는 연구들이 다시 발표되고 있다. 일부 후향연구에선 전신 스테로이드 투여로 사망률이 증가하지는 않았으며, 한 대규모 코호트연구에선 전신 스테로이드의 잠재적 유효성을 주장하기도 했고, 일부에선 유의한 표피탈락이 발생하기 전인 발병 48시간 이내에 고용량 스테로이드를 투여하기도 했다^{11,13}. 최근 EuroSCAR에서 시행한 후향연구에서는 보존요법에 비하여 스테로이드 투여가 사망률을 줄이는 효과가 독일에서는 나타났으나 프랑스에서는 개선 효과가 없었다¹⁴. Methylprednisolone 1.5mg/kg/day와 IVIG (2gm/kg)를 병용 투여하면 스테로이드 단독 투여군에 비해 초기에 진행이 중단되고 SCORTEN 표준예측사망률과 비교하여 사망률의 개선이 있었다¹⁴. 초기에 경정맥 dexamethasone 1.5mg/kg/day 혹은 100mg/day를 3일간 펄스로 투여한 결과 3일째에 진행이 중단되고 3주 후 재생피화가 나타나 감염, 상처 회복 지연 등의 스테로이드 부작용을 피하고 사망률 개선 효과를 확인할 수 있었다¹⁷.

(2) IVIG

IVIG는 총 투여량을 2gm/kg로 하여 0.4~0.75gm/kg/day로 4~5일간 연속 투여하는 방법이 일반적이며, 일부에서는 총 투여량을 2gm/kg로 하는 것보다 3~5gm/kg로 3~4일간 나눠 고용량 투여할 경우 사망률을 보다 감소시킬 수 있다고 주장 하였다¹⁹. 특히 IVIG는 발병 후 4일 이내에 투여해야 질환의 진행을 단축시키고 표피재생에 효과적이다⁹. IVIG 내에 함유된 항Fas 항체나 다른 억제항체들이 Fas 수용체를 차단하여 각질형성세포의 세포자멸사를 저해시킨다는 생체외실험 결과에 착안하여 IVIG 투여를 시도해 왔는데 다른 면역억제제와 달리 IVIG는 감염에 길항하고 혈량저하에 효과적이라는 장점이 있으며, IVIG 투여로 생존률이 88~94%까지 향상된다는 다수의 연구들이 발표되면서 IVIG는 선택적 치료제로 각광을 받았다^{10,17}. 14개 유럽 및 미국 대학병원에서 48명의 TEN 환자를 대상으로 시행한 다기관 후향연구에서는 IVIG (총 투여량 3gm/kg/day) 투여로 생존률을 88%로 보고 하였다¹⁷. 평균 표준예측사망률 66%인 일단의 환자군을 대상으로 혈장분출술과 IVIG를 병행하여 평균 실제사망률을 20%로 감소시

켰다는 보고도 있다¹⁵⁾. 그러나 초기의 기대와는 달리 최근엔 IVIG 투여로 인한 효과가 보존요법에 비해 미미하거나 오히려 사망률이 증가한다는 연구들도 있다^{11,12)}. 281명을 대상으로 한 유럽권 연구에서는 IVIG 투여로 인한 효과가 없었으며, 24명을 대상으로 IVIG 투여군과 비투여군을 대조 연구한 결과 사망률 개선 효과도 출되지 못했고, 16명 환자를 대상으로 한 화상센터 연구에서는 IVIG 투여군과 비투여군 간의 사망률, 합병증, 입원 기간 등의 차이가 없었다¹⁷⁾. Methylprednisolone 1~1.5mg/kg/day와 IVIG (총 투여량 2gm/kg)를 병합한 경우에도 SCORTEN 예측사망률과 비교하여 사망률 개선 효과가 없었으며, 1,000mg/day의 고용량 스테로이드와 IVIG (총 투여량 2.8gm/kg)를 병합 투여한 후향연구에서도 유의한 사망률의 개선이 없었다¹⁴⁾. TEN 환자에서의 IVIG 효과에 대한 메타분석에서는 성인에서 고용량 IVIG 투여군이 저용량 투여군에 비해 사망률이 유의하게 감소한 것으로 보였으나 연령, 탈락면적, 치료 지연 등의 변수를 보정한 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 IVIG 투여 용량은 사망률에 변동을 주지 못했다¹⁴⁾. 심지어 35명의 TEN 환자를 대상으로 한 단일의료기관에서 시행한 전향개방연구에서는 내원 시 표준예측사망률이 21% 였는데 IVIG (총 투여량 3gm/kg/day) 투여 후 실제사망률은 32%로 나타나 IVIG는 1차 치료제로 사용할 수 없다는 결론을 제시하였다¹⁷⁾. IVIG의 효과를 주장한 과거의 논문들이 표피 탈락 면적 등을 과잉평가한 경향이 있고, 비교할 대조군이 결여되어 치료효과가 과장되었을 개연성도 배제할 수 없다. TEN의 발병기전상 세포자멸사가 Fas/FasL 경로에만 의존하는 것이 아니고, 생체 외실험에서 IVIG 제품단위 당 항Fas 활성도의 변이가 심하였으며, IVIG 자체가 수백여명의 혈액공여자의 저류 혈청으로 생산되므로 환자마다 효과가 일정하지 않는 측면도 있다^{3,17)}. 결국 각 연구보고마다 IVIG의 투여기간, 투여방법, 투여용량, 투여시기, 투여대상자의 중증도나 동반질환 등의 변수가 상이하기 때문에 타 치료제에 비교한 IVIG의 효능을 입증하기 위해선 충분한 숫자의 환자를 대상으로 한 다기관 무작위 전향 조절연구가 절실하다.

(3) Cyclosporin (Ciclosporin)

Cyclosporin은 조기에 투여할 경우 CD8+ 세포독성림프구의 증식과 활성화 저해, IL-2 전사 억제, FasL 및 TNF- α 억제, 미토콘드리아 세포자멸사 경로 억제, NF- κ B 감소작용 억제 등의 작용을 나타내는데 소규모 비조절 연구나 증례보고에서 사망률을 유의하게 낮추고, 투여 36시간 이내에 질환의 진행을 차단시킨다고 하였다^{3,9,17)}. 그러나 cyclosporin은 활성화 세포독성림프구의 세포살해능을 억제하지는 못한다¹³⁾. Cyclosporin은 경구 혹은 주사제제로 보통 3~4mg/kg/day 용량으로 시작하여 감량하면서 총 4주간 투여하는데 감염 등 유의한 부작용은 드물었다^{3,14)}. 체표면적 35% 이상을 침범한 중증 TEN 환자를 대상으로 cyclosporin을 투여한 결과, 진행 중단까지의 소요기간 및 회복기간이 cyclophosphamide와 prednisolone으로 투여한 대조군에 비해 현저히 단축되었다³⁾. 최근 Kirchhof 등²⁾은 64명의 SJS 및 TEN 환자를 대상으로 한 단일기관 후향연구에서 IVIG와 경구 cyclosporin의 치료효과를 비교한 결과, 표준사망률(실사망자수/SCORTEN 예측사망자수)이

IVIG는 1.43, cyclosporin은 0.43으로 cyclosporin이 사망률 감소에 더 효과적이라고 했다. 29명의 SJS 및 TEN 환자를 대상으로 3mg/kg/day 용량으로 최소 10일간 투여한 개방연구에서는 SCORTEN 표준예측사망률과 비교하여 유의한 사망률 개선 효과가 나타났다⁹⁾.

(4) 기타 요법

최근 Paradisi 등¹⁸⁾은 10명의 TEN 환자에서 etanercept 50mg을 1회 피하투여 하여 중대한 부작용 없이 7~20일 이내에 재상피화를 보이며 호전되었다고 보고하였다. 그러나 etanercept, infliximab 등 TNF- α 억제제는 SJS 및 TEN의 복잡할 발병기전을 고려할 때에 TNF- α 억제로 인해 오히려 NF- κ B의 세포자멸사 길항작용이 저해될 수 있으므로 해악이 초래될 수도 있다^{13,14)}. Cyclophosphamide는 150mg/day 용량으로 투여하는데 알킬화 nitrogen mustard 전구체로 세포독성약물이기 때문에 피부조직에서의 세포자멸사는 오히려 악화된다는 보고도 있다^{13,15)}. N-acetylcysteine은 TNF- α 억제제로 작용하는데 IVIG 투여로 반응하지 않는 중증 TEN 환자에서 600mg 1일3회 경정맥 투여하여 48시간 이내에 호전을 보이고 16일째에 재상피화가 이루어 졌다¹⁴⁾. 인슐린 및 인슐린 유사성장인자(IGF)는 caspases-9과 Bad를 불활성화시키고, granzyme-B 경로를 저해하여 세포자멸사 길항작용을 가지므로 정상 혈당을 유지하는 것이 의미를 갖는다³⁾. 아연은 150mg 1일2회 용량으로 투여할 경우 림프구 자극이 감소하고 각질형성세포의 세포자멸사가 억제될 것으로 기대된다³⁾. G-CSF는 호중구감소, 백혈구감소, 재생불량빈혈 등을 동반한 TEN 치료에 도움이 될 것으로 추정된다^{3,15)}. 혈액투석은 원인약물 및 대사물을 걸러낸다는 의미에서 시도할 수 있다³⁾. 혈장반출술은 TNF- α , IL-6, IL-8 등 각종 싸이토카인을 감소시키는 효과를 기대하여 IVIG나 스테로이드에 불응하는 환자에서 체외혈분획(extracorporeal blood purification)이나 연속정맥정맥혈액투과(continuous veno-venous haemofiltration) 방식으로 3~8회 시행하는데 효과가 없다는 보고도 있지만 일부에선 고용량 스테로이드 필수요법 시행군에 비해 빨리 진행이 중단되고 재상피화가 앞당겨지기도 했다^{3,15)}. Thalidomide는 단핵구의 IL-6 및 TNF- α 생산을 억제하나 전향연구에서 TEN 환자의 사망률을 높인다는 것이 정설로 인정되어 현재는 사용하지 않는다^{4,9)}.

결론

SJS과 TEN은 대표적인 중증약물유해반응의 전형으로 임상 의사로서 조기 진단과 원인약물 평가가 가장 중요하고, 각종 보존적 치료에 대한 이해와 학습이 필요하다. SJS과 TEN이 발생하면 일차적으로는 환자 본인에게 중차대한 심신의 위해가 발생하지만 이 환자가 생존 하더라도 시력 저하, 점막 협착, 손발톱 변형 등 온갖 후유증에 지속적으로 시달리게 되므로 이에 대한 치료를 위해 환자 개인 뿐 아니라 사회적 차원에서 소모되는 의료비용 손실이 적지 않다. 또한 만약 환자가 사망할 경우 원인약물을 처방한 1차 의료기관, 조제한 약국, 판매한 제약사 및 환자

가료를 담당한 2차 및 3차 의료기관에게도 법적 책임이 가해지므로 법률적 분쟁과 조정이 불가피하게 된다. SJS 및 TEN은 예방이 최우선이나 아직 HLA 유전형 검사가 선별검사로서 저변화되어 있지 못한데다 투약 전에 SJS 및 TEN의 발병을 예견할 수 있는 신뢰할만한 검사가 존재하지 않으므로 사실상 1차예방(primary prevention)은 불가능한 현실이다. 따라서 임상 의사는 자신이 처방한 약제가 SJS 및 TEN을 유발할 위험도가 큰 약물 인지를 미리 인지한 후 해당 약물이 SJS 및 TEN을 발생시킬 가능성에 대해 충분히 환자 및 보호자에게 설명하는 것이 필요하고, 일단 SJS 및 TEN이 발생한 환자에 대해서는 집중가료가 가능한 의료기관으로 즉각 전원 하고, 식약청에 보고하는 등 필요한 조치를 취한 후 환자가 해당 약물이나 교차반응이 가능한 유사 제제에 재노출되지 않도록 하는 2차예방(secondary prevention)이 필수적이라 하겠다.

참고문헌

- Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:995-1003
- Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:941-947
- Allanore LV, Roujeau JC. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. McGraw-Hill, 2012:439-448
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: part I. introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:173.e1-e13
- Dao RL, Su SC, Chung WH. Recent advances of pharmacogenomics in severe cutaneous adverse reactions: immune and nonimmune mechanisms. *Asia Pac Allergy* 2015;5:59-67
- Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:60-68
- Halevy S, Ghislain PC, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bavincq JNB, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:25-32
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019-1024
- Koh MJ, Tay YK. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:54-60
- Mittmann N, Chan B, Knowles S, Cosentino L, Shear N. Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:359-368
- Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2004;25:246-255
- Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33-40
- Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153:241-253
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: part II. prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:187.e1-e16
- Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns* 2010;36:152-163
- Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev* 2008;7:598-605
- Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:181-200
- Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:278-283
- Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010;163:847-853

Bilateral Hemorrhagic Adrenal Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer: Uncommon Case report in Korea

Sungjoon Park¹, Jeong Jae Kim², Sun Young Jeong², Bong Soo Kim²

¹Jeju National University School of Medicine,

²Department of Radiology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

(Received May 30, 2016; Revised June 7, 2016; Accepted June 13, 2016)

Abstract

The adrenal gland is one of the common sites for metastasis from lung cancer. However, the development of adrenal hemorrhage from lung cancer metastasis is rare. We herein describe a first case of massive, spontaneous bilateral adrenal hemorrhage secondary to metastatic lung cancer, initially presented with severe flank pain in Korea. (*J Med Life Sci* 2016;6(1):58–61)

Key Words : Adrenal metastasis; Bilateral adrenal hemorrhage; Non-small cell lung cancer

INTRODUCTION

The adrenal gland is a common site for metastasis from a variety of tumors including breast, lung and renal cell carcinomas, melanoma, and lymphoma^{1,2)}. Adrenal metastases at the time of initial diagnosis occur in less than 10% patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)^{2,3)}. Most cases are unilateral and small asymptomatic lesions, incidentally found by CT-scan of the upper abdomen during a staging evaluation. Bilateral adrenal involvement in the setting of lung cancer is not uncommon. However, bilateral adrenal metastases are observed in less than 3% at the initial presentation of NSCLC^{2,4)}. Large symptomatic adrenal metastases at the time of diagnosis are extremely rare²⁾. And intratumoral hemorrhage is a rare but serious complication of adrenal metastases⁴⁾. Here, we report a case of NSCLC, which showed large bilateral adrenal metastases complicated with intratumoral hemorrhage at the time of initial diagnosis.

CASE REPORT

A 71-year old male with no significant past medical history was referred to our hospital for further evaluation of

a lung mass located in the right lower lobe, incidentally detected on abdominal and pelvic computed tomography (CT) performed at other medical institution. He was admitted to the hospital complaining of right flank pain persisting for 1 week without any trauma history. He experienced non-productive cough and sputum occasionally. On examination at our center, the patient was afebrile and vital signs were normal. General physical examination was unremarkable. Chest X-ray and chest CT scans were performed for diagnostic evaluation. Initial chest PA revealed a mass-like opacity in the right retrocardiac area. Subsequent CT scans disclosed a 5.3cm size, malignant-looking mass in the right lower lobe and several small nodules in left upper and lower lobes (Fig. 1). These findings are suggestive of lung cancer with lung-to-lung metastases. Percutaneous biopsy confirmed the diagnosis of adenocarcinoma.



Figure 1. Chest CT scan shows that about 5.2cm sized malignant-looking mass in the right lower lobe.

Correspondence to : Sun Young Jeong
Department of Radiology, Jeju National University School of
Medicine, Aran 13gil 15, Jeju-si, Jeju Special Self-governing
Province, 63241, Republic of Korea
E-mail : sy7728.jeong@gmail.com

The abdominal images covered on the chest CT scan revealed large bilateral adrenal masses with high attenuation on precontrast scan (40–50HU) and surrounding fluid collection especially in the right side (Fig. 2).



Figure 2. In the upper abdomen covered on the contrast-enhanced chest CT scan, high attenuated bilateral adrenal masses are noted with surrounding fluid collection and fatty infiltrations especially at the right side.

Magnetic resonance imaging (MRI) was performed and showed the right adrenal mass with partly high signal intensity (SI) area in both T1 and T2 weighted sequences representing hematoma of late subacute stage. This hemorrhagic event may cause the right flank pain. And left adrenal mass was also noted heterogeneous signal intensity in both T1 and T2 weighted sequences with disseminated high and low SI foci (Fig. 3). PET/CT showed intense FDG uptake in the right lung mass and bilateral adrenal masses. There was focal non-FDG-avid area within the right adrenal gland, matching the late subacute hematoma (Fig. 4). These radiological features were suggestive of bilateral hemorrhagic adrenal metastases with probably multi-stage hemorrhage from lung cancer.

The patient was started chemotherapy using alimta but experienced disease progression. Eight months after diagnosis, he finally died.

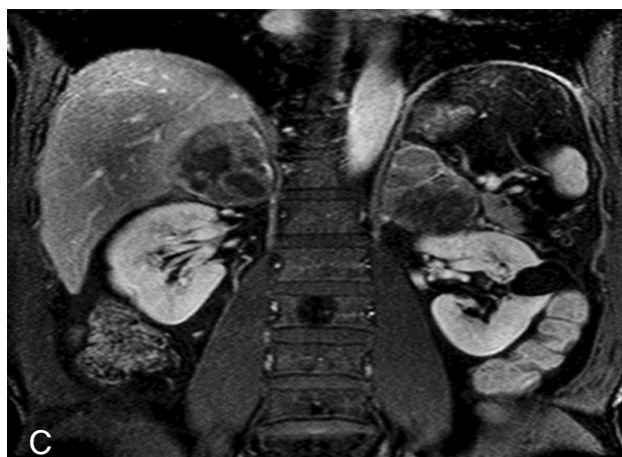
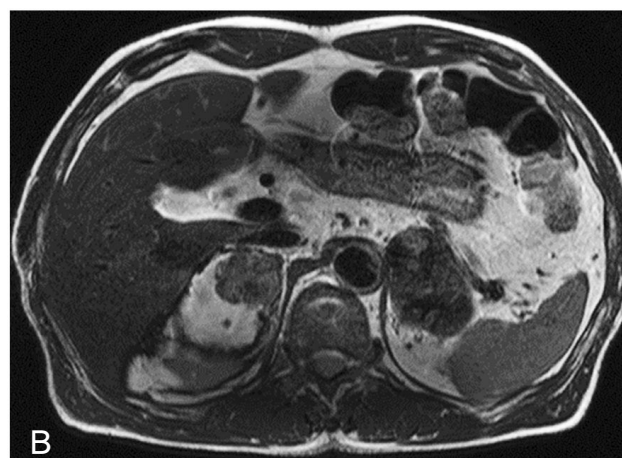
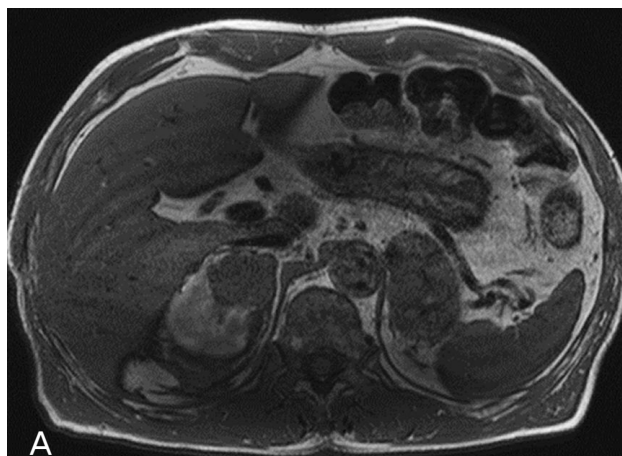


Figure 3. MR imaging shows that heterogeneous signal intensity of both adrenal glands in T1 (A) and T2 (B)-weighted images and heterogeneous enhancement in contrast-enhanced T1-weighted image (C). Especially in the right adrenal gland, partly high signal intensity area is noted in both T1- and T2-weighted images, representing late subacute hemorrhage.

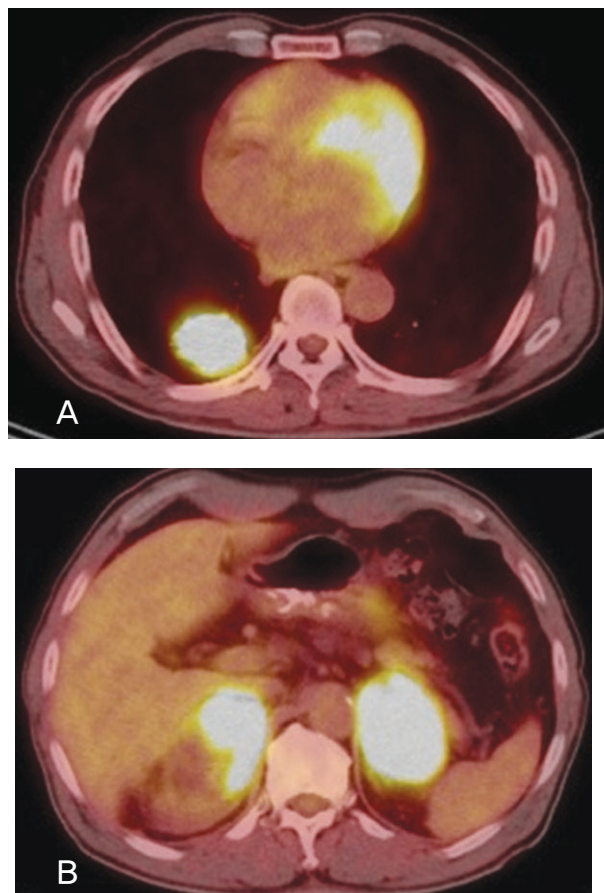


Figure 4. On PET/CT images, intense FDG uptake (maximum SUV, 12.6) is seen in the left lower lobe mass (A). And intense hypermetabolic mass lesions (maximum SUV, 14.3) are also noted in bilateral adrenal glands with partial non-FDG-avid area (B).

DISCUSSION

The adrenal gland is highly vascular and particularly susceptible to hemorrhage⁴⁻⁶. Most adrenal hemorrhages are bilateral and are associated with cardiovascular diseases such as acute myocardial infarction and congestive heart failure, systemic anticoagulant therapy, pregnancy or postpartum state, postoperative state, or sepsis. On the other hand, unilateral adrenal hemorrhage is relatively uncommon. It has been documented in associated with pheochromocytoma and a variety of primary benign and malignant adrenal tumor such as carcinoma, adenoma, cyst, or apoplexy⁷⁻⁹.

Adrenal metastasis has been reported at autopsy in upto

42% of patients with advanced non-small cell lung cancer and 20% to 45% of all cancer patients^{2,7,8}. Adrenal metastasis from lung cancer is usually asymptomatic in spite of high incidence. Massive adrenal hemorrhage secondary to metastasis of lung cancer is extremely rare. To the best of our knowledge, there were 11 reports (16 patients) in the English literature of adrenal hemorrhage secondary to lung cancer. Like our patient, about half of the patients were not known to have lung cancer before their presentation with adrenal hemorrhage⁶. Presenting symptoms and signs are nonspecific, and include abdominal pain, back or flank pain, chest pain, nausea and vomiting, fever, hypotension/shock, and tachycardia⁶. The major concern of adrenal hemorrhage in metastatic adrenal tumor is that it can be potentially life-threatening event. Intratumoral hemorrhage should be promptly managed using chemotherapy or adrenalectomy⁷.

Adrenal hemorrhage is usually first diagnosed via CT or MRI. CT has been reported to be a sensitive and specific imaging technique for diagnosing adrenal hemorrhage and findings can vary from a heterogeneous mixed-density mass with extensive hyperdense perirenal changes to massive retroperitoneal hemorrhage⁵. MRI has been reported to be more accurate than other imaging modalities for diagnosing adrenal hematoma, with high signal intensity on T1-weighted image⁴.

It can also be difficult to differentiate metastatic adrenal involvement from an adrenal adenoma but diagnostic accuracy for metastases increases with the presence of bilateral involvement and the simultaneous detection of the primary tumor. And modern imaging techniques, especially MR imaging can be helpful in differentiating metastases from adenoma as adenoma presents a low intensity signals on T2 sequences compared to hepatic parenchyma. In contrast, the adrenal metastasis presents higher intensity T2 sequence signals than that of the adenoma, relative to hepatic parenchyma³.

Bilateral adrenal metastases can be found in some of patients with non-small cell lung cancer. Early identification of these lesions is necessary, because adrenalectomy may increase survival in selected patients³. Spontaneous bilateral adrenal hemorrhage secondary to lung cancer metastasis is a rare event. However, it should be included in the differential diagnosis of lung cancer patients presenting with acute onset flank pain. Transcatheter embolization, open surgical resection and conservative management with or without chemotherapy can be used as treatment options.

REFERENCES

- 1) Brunt LM, Moley JF. Adrenal incidentaloma. *World journal of surgery* 2001;25:905-13
- 2) Singh N, Madan K, Aggarwal AN, Das A. Symptomatic large bilateral adrenal metastases at presentation in small-cell lung cancer: A case report and review of the literature. *Journal of thoracic disease* 2013;5:E83
- 3) Allard P, Yankaskas BC, Fletcher RH, Parker LA, Halvorsen RA, Jr. Sensitivity and specificity of computed tomography for the detection of adrenal metastatic lesions among 91 autopsied lung cancer patients. *Cancer* 1990;66:457-62
- 4) Marti JL, Millet J, Sosa JA, Roman SA, Carling T, Udelsman R. Spontaneous adrenal hemorrhage with associated masses: Etiology and management in 6 cases and a review of 133 reported cases. *World journal of surgery* 2012;36:75-82
- 5) Simon DR, Palese MA. Clinical update on the management of adrenal hemorrhage. *Curr Urol Rep.* 2009;10(1):78-83
- 6) Vella A, Nippoldt TB, Morris JC. Adrenal hemorrhage: A 25 year experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2001;76:161-68
- 7) Mohammad K, Sadikot RT. Adrenal insufficiency as a presenting manifestation of nonsmall cell lung cancer. *South Med J.* 2009;102(6):665-7
- 8) Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3:74-85
- 9) Kinoshita A, Nakano M, Suyama N, Takatani H, Kanda T, Fujimoto S et al. Massive adrenal hemorrhage secondary to metastasis of lung cancer. *Internal medicine* 1997;36:815-18