

급성 신부전이 동반된 Cephalosporin에 의한 DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) 증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 알레르기연구소²

안철민¹·문재훈¹·문정근¹·이근만¹·이재현¹·홍천수^{1,2}·박중원^{1,2}

A Case of Cephalosporin-induced DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Syndrome with Acute Renal Failure

Chul Min Ahn¹, Jae-Hoon Moon¹, Jeong-Geon Moon¹, Kun-Man Lee¹, Jae-Hyun Lee¹, Chein-Soo Hong^{1,2} and Jung-Won Park^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²The Institute of Allergic Diseases, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome, a kind of hypersensitivity syndrome, is a life-threatening condition with various clinical manifestations such as fever, skin rash, lymph node enlargement and

internal organ involvement. We report a case of skin rash and eosinophilia followed by acute renal failure and mild hepatitis after cephalosporin administration. (**Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2005;25:69-72**)

Key words: DRESS (hypersensitivity) syndrome, Eosinophilia, Acute renal failure

서 론

드레스 증후군(DRESS syndrome; drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)은 발열, 홍반, 림프절병증, 다양한 내부 장기 침범과 더불어 호산구증다증이 동반되는 약물 알레르기로서 일종의 과민증후군(hypersensitivity syndrome)으로 분류하기도 한다. 원인이 되는 약물로는 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 칼슘차단제, 라니티딘, 탈리도미드, 알로푸리놀, 스펀아미드, minocycline, gold salts, nevirapine 등이 알려져 있으며, 현재까지 세팔로스포린에 의한 드레스 증후군은 보고된 바가 없다. 병태생리로 면역체계의 불균형으로 인한 발병의 증거가 지속적으로 보고되고 있지만 아직 확실한 기전은 밝혀지지 않았다.^{1,2)}

저자들은 경구 및 정맥 세팔로스포린 항생제에 의한 드레스 증후군의 임상적 진단과 치료 후 호전된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 황○덕, 남자 69세

주 소: 수일간 지속되는 전신 쇠약감 및 피부 발적

현병력: 본 69세 남자 환자는 22년 전에 건선으로 진단받고 간헐적 약물치료를 받아왔다. 내원 8일 전부터 경구 섭취 부족, 발열, 두통, 전신쇠약감 등의 상기도 감염증세로 개인병원에서 항생제(cefadroxil) 및 해열제를 복용(경구 하루 3차례, 2일간)하여 상기도 감염증세가 호전되던 중 내원 6일 전부터 발생한 전신으로 진행되는 홍반성 피부 발진과 발열로 근처 종합병원으로 전원되었다. 입원 후 패혈증의 증하에 항생제(ceftriaxone) 치료(하루 한차례 2,000 mg을 2일간 정주) 및 대증요법을 시행받았다. 내원 4일 전부터 전신에 홍반성 발진 및 피부탈락이 급격히 진행하면서 꾀뇨와 BUN 및 크레아티닌 상승을 동반하는 급성 신부전 소견과 더불어 간효소 수치가 증가되었으나 경정맥 항생제는 계속 사용하던 중 보호자가 원하여 본원에 전원되었다.

가족력 및 사회력: 심상선 건선 외에는 특별한 병력은 없었고, 흡연력은 25갑년이었다.

증상 및 신체검사 소견: 본원 내원 시 전신 쇠약감 및 피로감을 호소하였으며 발열 및 오한증세가 있었고 마른기침과 객담 및 경증의 호흡곤란을 호소하였다. 복부 불편감과 팽만감을 호소하였으며 꾀뇨를 동반하였지만 혈뇨는 없었

책임저자 : 박중원, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실, 우: 120-752
Tel: 02) 361-5442, Fax: 02) 393-6884
E-mail: parkjw@yumc.yonsei.ac.kr
접수: 2004년 11월 22일, 통과: 2005년 2월 14일

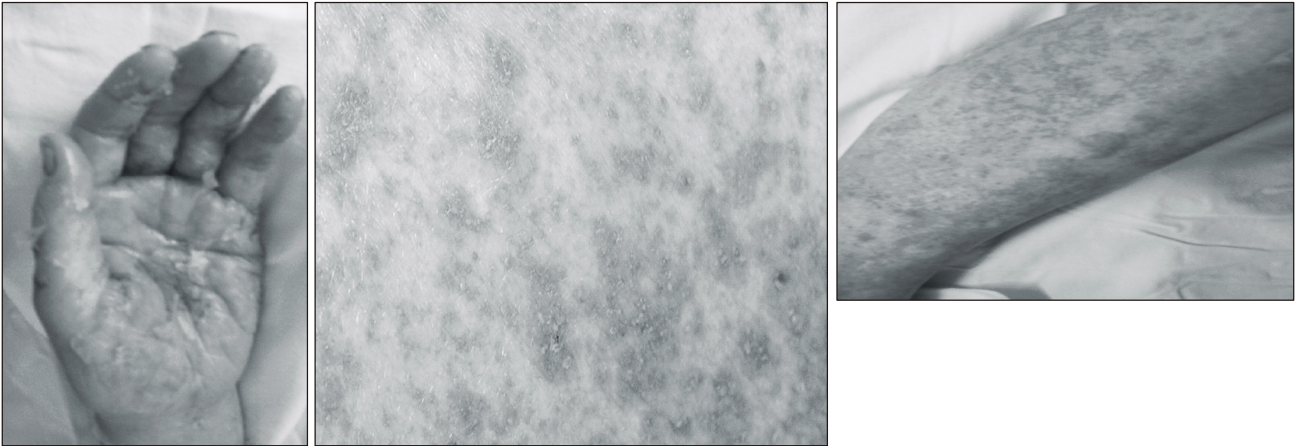


Fig. 1. Diffuse erythematous maculopapular rash and small pustulous lesions are observed at trunk, upper and lower extremities. Desquamative skin lesion does not show Nikolsky's sign.

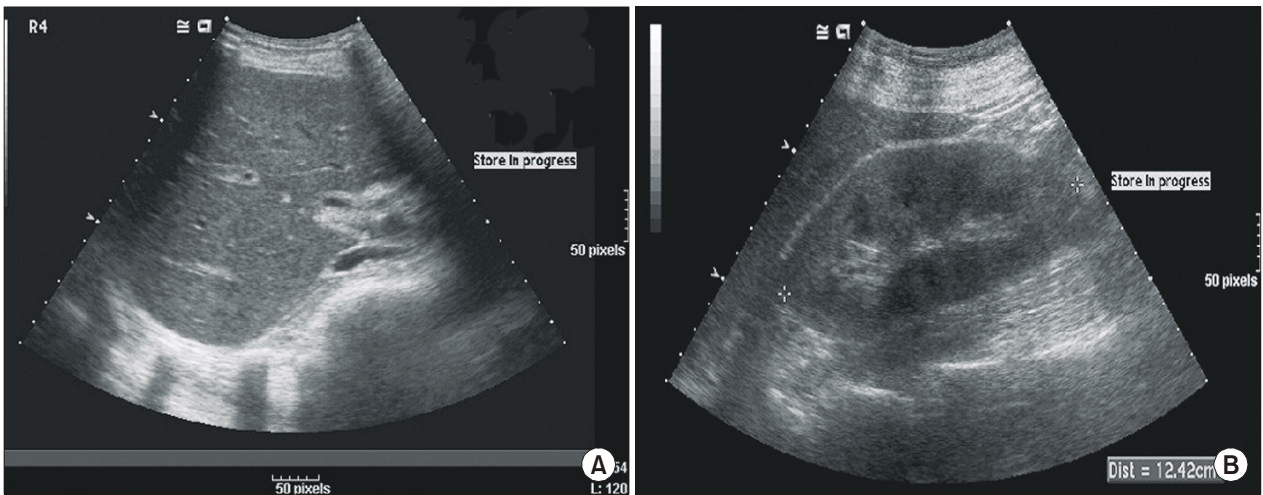


Fig. 2. (A) Abdominal ultrasonogram shows coarsening liver, periportal lymphadenopathy, edematous thickening of gall bladder and mild splenomegaly (12.5 cm). (B) Diffuse enlargement of kidney with increased cortical echogenicity, compatible with acute renal failure.

다. 신체검사상 혈압 125/70 mmHg, 맥박 108회/분, 호흡수 28회/분, 체온 37.5°C였고 급성 병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 경부, 액와부 및 서혜부 림프절은 촉진되지 않았고 심음 및 호흡음은 정상이었으며 복부진찰상 경도의 팽만과 압통을 호소하였다. 피부는 습하고 따뜻하였고 몸통에 심한 홍반성 팽진과 판이 관찰되었으며, 사지에 피부 탈피와 작은 농포성 구진들이 퍼져 있었고 심한 소양감을 호소하였다(Fig. 1).

검사실 소견: 일반 혈액검사상 백혈구 21,170/mm³ (호중구 75%, 림프구 4.5%, 호산구 16%, 총 호산구수 2,840/mm³), 혈색소 14.0 g/dL, 혈소판 172,000/mm³이었다. 혈청생화학 검사상 AST 61 IU/L, ALT 113 IU/L, alkaline phosphatase 841 IU/L, 총 단백 5.3 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, 총 빌리루빈 0.9

mg/dL, LDH 682 IU/mL, BUN 104 mg/dL, 크레아티닌 6.4 mg/dL이었다. 동맥가스검사상 pH 7.37, PCO₂ 31 mmHg, PO₂ 89 mmHg, 산소포화도 96%였다. 소변검사상 단백뇨 2+였고 면역학적 검사상 항핵항체 및 항dsDNA는 음성이었다. 혈청 바이러스 항체는 모두 음성소견이었으며 입원 당시에 시행한 혈액, 객담, 소변 배양검사상 균은 자라지 않았다.

방사선학적 소견: 흉부엑스선상 특이소견은 없었다. 복부 초음파 검사상 거친 간 음영과 문맥 주위의 림프절병증 및 경도의 비장비대(12.5 cm) 소견과 함께 피질 반향(echogenicity) 증가를 동반한 양측성 신장 비대와 소량의 복수가 관찰되었다(Fig. 2).

병리조직학적 소견: 피부조직검사상 현저한 상피하부종, 염증세포의 침윤 및 각질형성세포의 괴사 소견을 보여 다

형 흉반에 합당한 소견이었다. 골수검사상 정도의 호산구 전구체의 증가소견 외에 정상 세포 비율(20% cellularity) 및 거대핵세포 소견을 보였다.

치료 및 경과: 경구용 항생제를 투여한 후 2일째부터 피부발진이 발생하였고 이후 패혈증 의증으로 경정맥 항생제가 투여되면서 2일 후 급격히 발열, 발진, 신부전이 악화되었다. 항생제 외에 투여한 특기할 만한 약물이 없었고 병력 및 검사 소견상 감염의 증거가 없어 세팔로스포린에 의한 드레스 증후군으로 진단하여 원인 약제를 즉시 중단하였다. 피부증세의 악화 및 궤뇨로 중환자실에 입원하여 정맥 스테로이드 주사를 투여한 후 호산구증가증이 소실되었다. 경구용 스테로이드(프레드니솔론 60 mg/일)를 유지하면서 급성신부전에 의한 요독증세 및 궤뇨가 지속되어 세 차례 응급 혈액투석을 시행하였으며 이후 소변량이 유지되고 신기능은 점차 정상으로 회복되었다. 피부병변 및 호산구치는 경구 스테로이드 사용에 따라 급속도로 호전되었다. 입원 12일째 한 차례 발열 및 오한이 있어 시행한 객담 및 소변배양 검사상 *Klebsiella pneumoniae*가 동정되어 병원 내 감염으로 판단하고 퀴놀론 계열의 levofloxacin을 투여하였다. 호산구증가증을 일으키는 혈액학적 다른 원인의 배제를 위하여 골수검사를 시행하였으나 호산구 전구체의 경미한 증가소견 외에는 특이소견이 관찰되지 않았다. 그 후 경구 스테로이드제제를 감량하여 현재 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

드레스 증후군은 약물 노출에 의해서 호산구증가증과 더불어 임상적 세 징후인 발열, 발진 및 내부장기 침범을 보이는 질환군을 말한다. 내부장기 침범으로는 림프절비대가 자주 동반되며 간, 신장, 폐, 심장도 침범될 수 있다. 약 10% 내외에서 사망하는 것으로 보고되고 있으며, 사인은 대부분 간염이나 간질성 신염에 의한 이차적인 합병증 때문으로 알려져 있다. 방향성 항전간제(aromatic anticonvulsants: phenytoin, phenobarbital, carbamazepine)와 술폰아미드계열 약물은 드레스 증후군의 가장 흔한 유발 약물로 보고되고 있으며(1,000명~10,000명당 1명), 기타 lamotrigine, allopurinol, NSAIDs, captopril, 칼슘길항제, mexiletine, fluoxetine, dapson, terbinafine, metronidazole, minocycline, 항바이러스제에 의해 유발된 증례들이 보고되고 있다.²⁾ 이 질환의 발생은 원인 약제의 사용 2개월 이내, 특히 1주에서 6주 사이에 주로 발생하며 발열, 발진으로 시작하여 림프절병증이나 관절통, 근육통 등이 발생하고 검사실 소견상 내부장기침범(특히 간) 및 백혈구증가증, 호산구증가증, 비전형 유사단핵구성 림프구의 증가 등의 소견을 보인다.

병태생리학적 기전은 아직 밝혀져 있지 않지만 다양한 인자에 의한 면역학적 기전 및 탈독성화 기전이 연관되어 있다. 아세틸화 기능 저하와 함께 해독작용의 장애로 특이 약물의 독성 대사물의 상대적인 과다에 의해 세포자멸사가 유도되거나 약물 대사 효소의 부족, 돌연변이 혈중항체 생성, Human Herpes virus type 6 (HHV-6) 잠재감염이 드레스 증후군의 원인으로 제시되고 있다.^{3,4)} 이와 같은 병태 생리학적 과정 중의 부산물 혹은 부작용으로 발생한 호산구에 의해 다른 장기에 독성 효과가 발현된다. 호산구 조절에 관련하고 있는 사이토카인은 크게 IL-3, IL-5, GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) 세 가지로 알려져 있으며, 특히 IL-5는 호산구 분화 및 골수로부터 말초혈액으로의 방출에 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 약물이나 기생충 등에 의해 유도된 제2형 조절 T세포가 IL-5를 분비하면 이로 인해 호산구가 유도되고 세포독성이 진행된다. 한 보고에 따르면 약물에 의한 과민반응이 스테로이드에 의해 세포 내 IL-5 생성이 감소하면서 호산구의 세포자멸사가 유도되어 혈중 호산구가 줄어들면서 증상이 호전된다고 보고하고 있다.^{5,7)}

감별이 필요한 질환으로는 스티븐존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS)과 박탈성 피부염(exfoliative dermatitis), 독성표피괴상용해(toxic epidermal necrolysis, TEN), 과다호산구증가증 증후군(hypereosinophilic syndrome), 가와사키병과 스티 병 등이 있으며 급성 전신발진성 농포증(acute generalized exanthematous pustulosis)과 포도알균 화상 피부 증후군(staphylococcal scalded skin syndrome) 역시 감별이 필요하다. SJS나 TEN에서는 간염이나 신염은 동반될 수 있지만 호산구증가증을 동반하지는 않으며 폐렴, 심근염 등의 발생은 드물어 초기의 검사실 소견과 인위적 피부박리(Nikolsky's sign) 음성 소견으로 드레스 증후군을 진단하는 데 큰 어려움은 없다.^{2,8)}

진단과 치료를 위해서는 유발 약제의 신속한 투여 중단이 가장 중요하다. 치료 약제는 스테로이드제제가 주가 되며 피부증세에 대하여는 국소 스테로이드제제에 비교적 반응이 좋지만 전신침범이 의심되거나 발생한 경우에는 전신 스테로이드 요법을 필요로 한다. 전신 스테로이드요법은 지연 과민반응을 감소시킬 수 있고 IL-5의 생성 및 작용을 억제하여 호산구 생성을 억제한다.⁶⁾ 실제로 드레스 증후군 환자에서 스테로이드를 투여할 경우 임상 및 검사실 소견이 극적으로 호전되는 것으로 여러 연구자들이 보고한 바 있으며, 전신 스테로이드요법을 중단하였을 경우 재발이 잘 되는 것으로 알려져 있다. 그러나 무작위대조시험이 부족하여 아직 스테로이드 사용에 대하여는 논란의 여지가 있다. 일부에서는 드레스 증후군에서 스테로이드 치료에

반응이 없거나 때로는 사망률과 이환율을 증가시키는 것으로 보고하고 있는데, 이는 다른 중증 약물 발진 질환인 SJS이나 TEN과 진단상 혼동되는 부분이 있기 때문으로 추측된다. SJS나 TEN과 같은 약물 발진은 드레스 증후군과는 다른 기전에 의해 매개되는 것으로 생각되며 피부가 광범위하게 박리되어 있는 상황에서 스테로이드를 투여할 경우 패혈증 위험을 높일 수 있고, 오히려 사망률이 증가하는 것으로 보고되고 있다. 또한 전신 스테로이드 요법은 바이러스의 증식을 유발하고 약제 대사물에 대한 림프구의 민감도를 증가시켜 피부 및 내부장기 침범을 이차적으로 증가시킬 위험이 있으며, 스테로이드 의존성 드레스 증후군을 유발시킬 위험도 배제할 수 없다. 스테로이드에 의한 잠재성 HHV-6 바이러스를 활성화시킬 가능성도 생각해 볼 수 있으나 현재까지는 그 위험도에 대한 보고는 없다. 한편 특별 발생 과다 호산구 증후군의 이차약제로 사용되는 인터페론은 스테로이드 의존 드레스 증후군에서 시도해 볼 수 있다.²⁾ 그 외에 보존적 요법으로 피부박리가 심한 경우는 화상에 준하여 수액, 전해질 교정 및 국소요법을 시행하고 패혈증으로의 진행을 막고 감염이 의심된다면 항생제를 시작해야 한다.

결 론

저자들은 69세 남자 환자에서 세팔로스포린 투여 후 발

생한 피부발진, 호산구 증가증, 림프절병증, 급성 신부전이 동반된 드레스 증후군을 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: S548-59
- 2) Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS Syndrome): An update. *Dermatology* 2003;206:353-6
- 3) 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
- 4) Ichiche M, Kiesch N, De Bels D. DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Intern Med* 2003;14:498-500
- 5) Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998;139:1026-32
- 6) Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;38:1592-600
- 7) Valencak J, Ortiz-Urda S, Heere-Ress E, Kunstfeld R, Base W. Carbamazepine-induced DRESS syndrome with recurrent fever and exanthema. *Int J Dermatol* 2004;43:51-4
- 8) Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;13: 345:804-9