

양극성장애에 대한 Valproic Acid와 Olanzapine 치료 중 발생한 호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물발진(DRESS) 증후군 1예

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신건강의학교실

이 응 · 임세원

A Case of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Associated with Valproic Acid and Olanzapine Treatment in Patient with Bipolar Disorder

Ung Lee, MD, Se-Won Lim, MD

Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome is a potentially life-threatening, medication-induced hypersensitivity reaction with long latency. It is characterized by fever, rash, leukocytosis with eosinophilia, atypical lymphocytosis, and internal organ involvement. The most common causes of DRESS syndrome are sulfonamides and anticonvulsants such as carbamazepine and lamotrigine. However, valproic acid and olanzapine could develop DRESS syndrome. We report a case of DRESS syndrome associated with valproic acid and olanzapine in a 41 years old male patient with bipolar disorder.

Key Words Valproic acid · Olanzapine · Exanthema · Hypersensitivity.

Received: April 21, 2017 / Revised: June 13, 2017 / Accepted: June 21, 2017

Address for correspondence: Se-Won Lim, MD

Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea

Tel: +82-2-2001-2213, Fax: +82-2-2001-2211, E-mail: knappe@paran.com

서 론

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms 증후군(이하 DRESS)은 1940년대 항경련제인 hydantoin을 사용하면서 발생한 중증의 약물 반응을 기술하는 과정에서 처음 알려졌으며,¹⁾ 이후 drug-induced hypersensitivity syndrome,²⁾ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms 등 다양한 명칭으로 보고되어 왔으나 1996년 Bocquet 등³⁾은 약제에 의한 특이반응들을 통합하여 DRESS로 부를 것을 처음 주장하였다. DRESS는 약에 의해 유발되는 과민 반응으로, 발생빈도는 드물지만 피부 발진, 혈액학적 이상, 림프절 종대, 간, 신장, 폐를 비롯한 내장기관의 침범을 특징으로 하며,^{3,4)} 10~40%의 환자에서는 치명적일 수 있다.³⁾ Phenytoin, carbamazepine, lamotrigine을 비롯한 항경련제와 allopurinol이 DRESS를 가장 흔히 유발하는 약제로 알려져

있으나,⁵⁾ 정신과 영역에서 많이 사용하는 valproic acid에서도 발생하며 최근 FDA⁶⁾는 olanzapine에 의해 DRESS 증후군이 발생할 수 있음을 보고한 바 있다. DRESS 증후군은 피부과 영역에서는 많이 알려져 있어 최근 국내에서도 valproic acid 사용과 관련된 증례보고가 있었으나,⁷⁾ 양극성장애, 조현병, 난치성 우울증 등 다양한 질환에서 valproic acid와 olanzapine을 광범위하게 사용하고 있는 정신과 영역에서는 관심도가 낮으며 증례보고도 없었다. 이에 저자들은 양극성장애 환자에서 valproic acid와 olanzapine을 사용하는 중 발생한 DRESS 증후군 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

41세 남자환자가 급성 조증으로 입원치료 중 전신의 홍반성 반점 및 구진과 함께 발열을 보이기 시작했다. 환자는 입원

3개월 전부터 과민한 기분, 다변, 수면욕 감소 등의 증상이 발생한 뒤로 충동적인 행동문제를 동반하여 입원하였으며, 당시 진단은 정신병적 증상이 없이 조증 삽화를 보이는 I형 양극성장애였다. 정신과적으로 경조증 삽화 및 우울 삽화의 과거력이 있었고 건강검진상 당뇨 의심 소견을 받은 바 있으나 치료 받지 않고 지내왔으며 알러지 과거력, 약물 복용력은 없었다. 입원 후 valproic acid를 입원 6일째 2000 mg까지 증량하고(입원 9일 serum valproic acid level 97.66 ug/mL) quetiapine을 입원 4일 800 mg까지 증량했으나 증상 호전이 충분하지 않았고 입원 중에도 행동문제가 지속되어 입원 5일, 15일 각각 lithium, olanzapine 추가해 1200 mg, 20 mg까지 복용했다. 조증 증상이 점차 호전을 보여 입원 35일째 1박 2일 외박을 시행하였으나 입원 36일 오전부터 경도의 소양감을 동반한 전신에 피부 발진이 발생하였다. 이학적 검사상 림프절 종대, 간비대는 관찰되지 않았으나 39.3℃의 고열이 동반되었다. 당시 시행한 혈액 검사상 백혈구 증가($9970/\text{mm}^3$)와 호산구 증가($1176/\text{mm}^3$), 비정형 림프구가 1%로 나타났으며, 간기능 검사상 aspartate(이하 AST)/alanine aminotransferase(이하 ALT)가 26/46 IU/L로 정도 상승 소견을 보였고 요 화학 검사상 정도의 단백뇨 소견(+)이 관찰되었다. Total bilirubin, blood urea nitrogen(BUN)/creatinine(Cr)은 정상 범위였고, 심전도 및 흉부 방사선 검사상 특이 소견 보이지 않았다. 피부과에 의뢰하여 시행한 자문의뢰에서 valproic acid, olanzapine에 의한 DRESS 가능성 높다고 판단되어 Lithium을 제외한 valproic acid, quetiapine, olanzapine의 사용을 즉시 중단하고(입원 37일 serum valproic acid level 75.14 ug/mL) desoximetasone(국소 스테로이드)을 전신에 도포하였으며, ebastine, levocetirizine(항히스타민제)을 투여했다. 피부병변은 사지에서 체간으로 진행되는 양상을 보여 입원 37일 methylprednisolone 40 mg을 경구 투여하기 시작했다. 스테로이드 투여 5일째 간기능 검사상 AST/ALT/total bilirubin이 정상화되었으나 백혈구 및 호산구 증가양상은 지속되었다(각각 최대 $17030/\text{mm}^3$, $3012/\text{mm}^3$). 하지만 피부

발진은 호전양상을 보여 스테로이드의 경구투여는 중단하고 항히스타민제 투여와 국소 스테로이드의 피부도포 치료는 지속하였다. 장기 침범 소견은 관찰되지 않았으며 입원 44일째부터는 피부병변이 현저한 호전 추세를 보이기 시작하였다. 입원 46일 이후부터는 백혈구 및 호산구 수치도 감소추세에 접어들었으며(표 1), YMRS 척도상 34점(입원 1일)에서 5점(입원 42일)으로 조증증상 호전을 보여 입원 47일째 lithium 1500 mg, lorazepam 3 mg, zolpidem 10 mg 처방 하 퇴원하였다. 환자는 증상이 발생한 지 4개월 이상 지난 현재까지 피부병변을 보이지 않고 재발은 없었으며 추적 관찰 중이다.

고 찰

DRESS 증후군은 지연성 알러지 과민반응의 일종으로서 대부분의 경우 드물고 예측이 불가능하다. 대략적으로 원인 약제에 노출되는 5000명의 환자 중 1예에서 발생한다고 알려져 있으나,⁸⁾ 발병률은 노출되는 약의 종류와 환자의 면역 상태에 따라 달라지며 DRESS의 대표적인 원인 약제중 하나인 allopurinol의 경우 투여 용량과 DRESS 발생 사이에 관련이 있다는 보고가 있다.⁹⁾ 그러나 정신과 영역에서 많이 사용되는 항경련제나 olanzapine에 의해 유발된 DRESS증후군의 경우에는 보고된 바가 매우 드물고 아직까지는 사례보고로만 제시되고 있는 상황이어서 이들 약제의 경우 용량과의 관련성, 혹은 병합요법 시 위험성 증가여부 등은 알려져 있지 않다. 일반적으로 항경련제(carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, phenobarbital)와 allopurinol이 가장 흔히 보고되는 원인 약제들이며,⁵⁾ 2016년 5월에 미국 FDA⁶⁾에서 olanzapine이 DRESS를 유발할 수 있다고 보고한 바 있다. 사망률은 10%까지 달한다고 알려져 있으며 간부전, 다장기 부전 등에 의한 것으로 알려져 있다.¹⁰⁻¹²⁾ 약물 유전학 연구상 HLA allele 체형(haplotype)과 특정 약물에 의한 DRESS 발생의 연관성이 알려져 있으며,¹³⁾¹⁴⁾ 병태생리학적으로 약물 특이적 면역 반응¹⁵⁾과 제6형 사람 헤르페스 바이러스의 재활성화¹⁶⁾가 발병

Table 1. Laboratory values and clinical characteristics

	On admission	Day 37	Day 39	Day 41	Day 44	Day 47
Body temperature (°C)	36.8	38.8	36.7	36.5	36.5	36.1
White blood cell (mm^3)	8680	12040	17030	12520	14620	8570
Eosinophils (mm^3)	174	1228	579	1390	3012	1037
AST/ALT	33/50	17/37	10/24	28/42	12/33	17/33
BUN/Cr	9.6/0.6	10.5/0.9	14.6/0.7	-	13.6/0.6	11.4/0.7
CRP	0.05	4.98	3.74	0.85	-	0.03
Prednisolone (mg/day)	-	36	36	40	0	0

AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, BUN : blood urea nitrogen, Cr : creatinine, CRP : C-reactive protein

Table 2. Scoring system for classifying DRESS as definite, probable, possible or no case

Score	-1	0	1	2	Min	Max
Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F)	No/U	Yes			-1	0
Enlarged lymph nodes		No/U	Yes		0	1
Eosinophilia		No/U	≥ 700 , $\geq 10\%$ (leucopenia)	≥ 1500 , $\geq 20\%$ (leucopenia)	0	2
Atypical lymphocytes		No/U	Yes		0	1
Skin involvement					-2	2
Rash extent (% BSA)		No/U	$> 50\%$			
Rash suggesting DRESS	No	U	Yes			
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U				
Organ involvement					0	2
Liver		No/U	Yes			
Kidney		No/U	Yes			
Lung		No/U	Yes			
Muscle/heart		No/U	Yes			
Pancrease		No/U	Yes			
Other organ		No/U	Yes			
Resolution > 15 days	No/U	Yes			-1	0
Evaluation of other causes			Yes		0	1
ANA						
Blood cultures						
Serology HAV/HBV/HCV						
Mycoplasma, Chlamydia						
≥ 3 done and negative						
Total score					-4	9

Total score < 2 : no case, 2-3 : possible case, 4-5 : probable case, > 5 : definite case. DRESS : drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms, BSA : body surface area, ANA : anti-nuclear antibody, HAV : hepatitis A virus, HBV : hepatitis B virus, HCV : hepatitis C virus, U : unknown/unclassifiable

과 중요한 관련성이 있다는 점이 알려져 있으나 valproic acid, olanzapine에 대해서는 아직 연구가 이루어지지 않았다.

DRESS는 약물 투여 후 2~6주 뒤에 증상이 발현되는 것이 다른 중증 피부반응과 다른 가장 큰 특징이며,²⁾ 긴 잠복기와 다른 감염질환과의 유사점으로 인해 DRESS의 진단은 지연되기 쉽다.⁸⁾ 열, 권태감, 림프절병증, 피부발진이 가장 먼저 나타나는 초기 증상이나 이는 사람마다 다양하다. 피부 발진은 소양증을 동반한 홍역상 발진의 형태를 나타내며 얼굴, 상부 체간, 상부 사지에서 먼저 시작되어 하지로 진행하며 대부분의 경우 전체 체표면적의 50% 이상을 침범한다. 다른 약진과 달리 안면부 부종이 약 절반에서 동반된다는 점이 특징이며,⁵⁾ 1~2 cm 가량 크기가 증가한 광범위한 림프절병증이 30~50%에서 동반된다.¹¹⁾ 90%의 환자에서 하나 이상의 장기를 침범하는데, 간(60~80%), 신장(10~30%), 폐(5~25%) 순으로 흔하며, 혈액학적 이상으로 호산구 증가증(66%), 비정형 림프구(27%) 소견도 동반된다.⁵⁾ 간 침범의 경우 간비대와 황달이 나타날 수 있으나 대부분은 무증상이며 liver function tests 검사상 발견이 된다. 신장 침범은 대부분 allopuri-

nol에 의한 것이며, 조직소견상 급성 간질성 신염의 형태로 나타나고,¹²⁾ 혈액 검사상 정상 상한치의 1.5배 이상의 크레아티닌 상승을 동반한 단백뇨 혹은 혈뇨를 보인다. 폐 침범은 숨참, 비정상 흉부 방사선 소견, 산소포화도 저하를 보인다. 피부 발진과 장기 침범은 약을 중단하면서 점차 회복하게 되며, 평균적으로 6~9주 뒤에 완전히 회복하게 된다.

European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions(이하 RegiSCAR)에서 임상양상과 피부 발진의 범위, 장기 침범 등을 고려한 점수체계를 제안했다(표 2).¹⁷⁾ 본 증례에서는 38.5°C 이상의 고열(0), 경부 림프절 비대(0), 호산구 증가(2), 비정형 림프구(1), 50% 이상의 체표면적 침범 및 임상양상에 합당한 발진(2), 장기침범 없음(0), 15일 이상 지속(0)되어 총 5점으로 DRESS의 진단에 합당(probable)한 것으로 생각된다.

DRESS의 치료로는 병의 인지와 원인 약물의 중단이 가장 중요하며, DRESS를 유발하는 것으로 알려진 새로운 약제는 시도하지 않는 것이 바람직하다. 박탈성 피부염을 보이는 환자의 경우에는 수분, 전해질, 영양공급이 필요하다. 임상적,

혈액검사상 신장이나 폐 침범 소견이 보이지 않으며 중등도의 아미노 전달효소의 상승(정상 상한치의 3배 미만)을 보이는 환자에서는 대증 치료로 충분하며, 피부 염증과 소양증의 호전을 위해 전신 스테로이드 대신에 국소 스테로이드를 사용하는 것이 추천된다.¹⁸⁾ DRESS의 치료에 전신 스테로이드를 사용하는 것에 대해서는 무작위 연구 결과가 보고되지 않았으나 심한 장기 침범을 동반한 DRESS 환자에서는 전신 스테로이드를 사용하는 것이 일반적이다.¹⁹⁾ 대부분의 환자들은 약물을 중단한 지 수 주에서 수 개월 내 완전히 회복하나 일부 환자들에서 자가면역 질환의 발생이 보고된 바 있어,²⁰⁾ 이에 대한 추적 검사를 하는 것이 필요하다.

본 증례는 원인 약물을 중단한 결과 빠른 시일 내 피부병변과 전신 증상의 호전을 보였다는 점에서 증상을 조기에 인지하는 것이 가장 중요하다는 것을 시사해 주고 있다. Valproic acid와 olanzapine이 DRESS를 유발한다는 증례보고는 드문 편으로, 국내의 경우 뇌종양 절제술 후 valproic acid를 사용하던 중 발생한 DRESS 증례가 국내에 한 건 보고된 바 있으며⁷⁾ olanzapine에 의해 유발된 DRESS 증례는 국내에 아직 보고된 바 없어 본 증례는 더욱 의미를 지닌다. 본 증례의 한계점으로는 valproic acid와 olanzapine을 병합사용하였고 개별 약제에 대한 철폐검사 혹은 경구 유발 검사를 시행하지는 않아 원인 약제를 명확하게 밝힐 수는 없었다는 것이다. 또한 피부과적인 조직검사를 시행하지 않았던 것이 제한점이나 자문을 의뢰했던 피부과에서 전형적인 임상양상을 보이고 약물 투여 후 증상발생과의 시간적 인과관계가 비교적 분명하여 조직검사의 필요성이 없다는 자문의견을 제시하였을 뿐 아니라 조직검사를 통해 DRESS가 확진되는 것은 아니라는 것을 염두에 두고 증례를 이해하여야 한다. 마지막으로 본 증례의 경우 RegiSCAR에서 제안된 점수체계상 전체 점수가 5점으로 합당진단(probable DRESS)에 해당되며 확진(definite)에 해당하는 6점에 미치지 못했다. 그러나 RegiSCAR 점수체계를 제안한 연구자들조차 점수만으로 DRESS를 진단할 수 없으며 임상양상과 경과를 종합적으로 판단하여 DRESS를 진단하여야 한다고 하였다.⁵⁾ 또한 같은 저자들이 RegiSCAR연구의 전향적 결과분석을 통해 DRESS의 진단적 타당성을 연구한 논문에서 DRESS 증례로 점수체계상 확진(definite)과 합당(probable)에 해당하는 사례를 모두 포함⁵⁾하였음을 종합적으로 고려할 때 본 증례가 DRESS에 해당되지 않는다고 말할 수 있는 근거는 없다.

본 증례는 기존 DRESS를 유발할 수 있다고 알려진 carbamazepine, lamotrigine뿐 아니라 널리 사용되는 valproic acid와 olanzapine 사용 시에도 잠재적으로 치명적일 수 있는 DRESS 증후군이 발생할 수 있음을 임상가들에게 상기시켜

준다. 또한 임상현장에서는 valproic acid와 다른 항경련제를 병합하는 경우도 있는데 이 경우 valproic acid가 다른 항경련제의 대사를 저해함으로 인해 DRESS의 발생 가능성이 증가할 수 있다⁷⁾는 점을 고려해야 한다. 따라서 임상가들은 이들 약물을 사용 시에는 DRESS의 발생 가능성을 염두에 두고 처방해야 하겠다.

중심 단어: 발프로산 · 올란자핀 · 발진 · 과민증.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Coope R, Burrows RR. Treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *The Lancet* 1940;235:490-492.
- 2) Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006;55:1-8.
- 3) 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;15:250-257.
- 4) Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693.e1-14; quiz 706-708.
- 5) Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-1080.
- 6) FDA. fda.gov [homepage on the Internet]. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about rare but serious skin reactions with mental health drug olanzapine (Zyprexa, Zyprexa Zydis, Zyprexa Relprev, and Symbyax) [update 2015 May 10; cited 2017 Feb 24]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm499441.htm>.
- 7) Kim YH, Choi CW, Lee GY, Kim WS. A Case of Valproic Acid Induced DRESS Syndrome. *Korean J Dermatol* 2012;50:85-88.
- 8) Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-1285.
- 9) Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012;64:2529-2536.
- 10) Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:6-11.
- 11) Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
- 12) Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol* 2010;146:1373-1379.
- 13) Hung SI, 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;102:4134-4139.
- 14) Genin E, Chen DP, Hung SI, Sekula P, Schumacher M, Chang PY, et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-

- analysis. *Pharmacogenomics J* 2014;14:281-288.
- 15) **Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G.** Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32:391-408.
 - 16) **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;137:301-304.
 - 17) **Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al.** Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-611.
 - 18) **Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau JC, et al.** Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:246-252.
 - 19) **Roujeau JC.** Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999; 26:718-722.
 - 20) **Chen YC, Chang CY, Cho YT, Chiu HC, Chu CY.** Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:459-465.