

# 사례 중심으로 살펴본 dihydrocodeine 또는 codeine을 복용 후 발생한 급성 전신 발진성 농포증

정지웅, 김수정

경북대학교 의과대학 내과학교실

## Acute generalized exanthematous pustulosis caused by dihydrocodeine or codeine: A case-based review

Jiung Jeong, Sujeong Kim

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Dihydrocodeine is an effective antitussive agent that inhibits the cough reflex by interacting with opioid receptors in the brain. It is easily available in pharmacies without a prescription, which may contribute to a lack of awareness about potential drug hypersensitivity reactions. In the first reported case in Korea, a 29-year-old man developed acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) after consuming an over-the-counter cold medicine containing dihydrocodeine. He was admitted to the Emergency Department with high fever and full-body skin rashes that appeared 3 hours after taking the medicine. His EuroSCAR AGEP score was 9, with symptoms improving upon discontinuation of dihydrocodeine and the application of topical steroids. AGEP caused by dihydrocodeine, including codeine, is very rare, with 3 cases reported worldwide. By analyzing AGEP cases due to dihydrocodeine or codeine, we identified that risk factors for the development of AGEP from dihydrocodeine include a history of psoriasis and the presence of an *IL36RN* mutation, which result in the activation of Th17 in the blood or the skin. In cases of AGEP caused by dihydrocodeine, it is also recommended to discontinue codeine due to cross-reactivity with dihydrocodeine. Additionally, patients with AGEP due to dihydrocodeine may be able to use other opioid classes, such as morphine or tramadol, due to low cross-reactivity. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2024;12:177-183)

**Keywords:** Dihydrocodeine, Acute generalized exanthematous pustulosis, Drug hypersensitivity, Oral provocation test, Patch test

### 서론

급성 전신 발진성 농포증(AGEP)은 중증피부유해반응의 일종으로 대부분의 경우 약물에 의해 유발이 되며, 주로 원인 약물 복용 48시간 이내에 발열, 농포증, 백혈구 증가증이 나타난다.<sup>1</sup> AGEP의 진단은 주로 EuroSCAR 연구그룹에서 정한 기준을 이용하며, 농포 및 발진의 양상과 분포, 질병의 진행 양상(점막 침범 여부, 약물 복용한 지 10일 이내 발생 여부, 증상 발생 15일 이내 호전 여부, 38°C 이상의 발열 여부, 7,000/ $\mu$ L 이상의 혈액 내 호중구 동반 여부), 조

직검사의 결과 등을 종합적으로 고려하여 점수를 매긴다.<sup>2</sup> EuroSCAR점수의 총합이 1-4점인 경우는 가능성 있음(possible), 5-7점은 상당히 확실함(probable), 8-12점은 확실함(definite)으로 판단한다(Table 1).<sup>2</sup> AGEP의 치료는 먼저 원인 약물을 중단하고, 대증요법으로 해열제, 국소 스테로이드를 사용하면 대부분의 경우 2주 이내에 증상이 호전된다.<sup>3</sup> 하지만, 중증의 경우 간, 신장, 폐, 골수 등 전신 장기 침범으로 인한 다발성 장기부전을 일으킬 수 있으며, 이로 인해 5%가량 사망에 이를 수 있다.<sup>4,5</sup> 아스파테이트아미노노전이 효소 또는 알라닌아미노노전이효소의 상한치의 2배를 초과하는 경

Correspondence to: Sujeong Kim  <https://orcid.org/0000-0002-2494-9216>

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea

Tel: +82-53-200-6560, Fax: +82-53-426-2046, Email: sjk@knu.ac.kr

• This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the regional pharmacovigilance center in 2024.

Received: July 3, 2024 Revised: August 5, 2024 Accepted: August 5, 2024

© 2024 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

**Table 1.** Acute generalized exanthematous pustulosis evaluation score from EuroSCAR group

Variable	Score
Morphology	
Pustules	
Typical	2
Compatible	1
Insufficient	0
Erythema	
Typical	2
Compatible	1
Insufficient	0
Distribution	
Typical	2
Compatible	1
Insufficient	0
Postpustular desquamation	
Yes	1
No or insufficient	0
Course	
Mucosal involvement	
Yes	-2
No	0
Acute onset (≤ 10 days)	
Yes	0
No	-2
Resolution (≤ 15 days)	
Yes	0
No	-4
Fever (≥ 38°C)	
Yes	1
No	0
Polymorphonuclear neutrophils (≥ 7,000/mm <sup>3</sup> )	
Yes	1
No	0
Histology	
Other diseases	-10
Not significant or no histology	0
Exocytosis of polymorphonuclear cell	1
Subcorneal and/or intradermal non spongiform or not otherwise specified pustule with papillary edema or subcorneal and/or intradermal spongiform of not otherwise specified pustule without papillary edema	2
Spongiform subcorneal and/or intraepidermal pustules with papillary edema	3

Interpretation: ≤ 0: no case, 1–4: possible, 5–7: probable, 8–12: definite.

우는 간 침범을, 기저 크라이터닌의 1.5배를 초과한 경우는 신장 침범을, 그리고 흉수를 동반하거나, 산소요법이 필요할 정도로 저산소증을 동반한 경우는 폐 침범을 의심할 수 있다.<sup>3,4,6</sup> 이러한 전신 장기 침범이 의심되는 중증 AGEP환자의 치료에는 전신스테로이드

사용을 고려해 볼 수 있다.<sup>3</sup>

AGEP의 90% 정도가 약물에 의해 발생하고, 이외에도 바이러스 감염, 한약제, 거미 독, 수은과의 접촉에 의해서도 발생이 가능하다.<sup>7</sup> 약물에 의한 AGEP은 대부분 penicillin, macrolide 계열의 항생제이지만, 타 약제도 발생이 가능하며, hydroxychloroquine, acetaminophen, 조영제에 의한 AGEP이 국내 증례로 보고되어 있다.<sup>8-10</sup> Dihydrocodeine 또는 codeine에 의한 AGEP은 전세계적으로 3건만 보고되어 있는 매우 드문 질환으로, 이를 간과해서 자칫 원인약물 중단이 지연되어 중증으로 진행될 우려가 있다.<sup>11-13</sup>

이 연구자들은 dihydrocodeine에 의해 발생한 AGEP 증례를 국내 최초로 보고함과 동시에 전세계적으로 dihydrocodeine 또는 codeine에 의해 발생한 AGEP 증례를 비교 분석하고자 한다.

## 본 론

### 1. Dihydrocodeine에 의한 AGEP 증례

**환자:** 29세, 남자

**주소:** 감기약을 복용 후 3시간 뒤 발생한 고열과 전신 발진

**현병력:** 환자는 기침과 목이 붓는 증상으로 시중 약국에서 판매되는 dihydrocodeine이 포함된 종합감기약(dihydrocodeine tartrate, methylephedrine HCl, chlorpheniramine maleate, ammonium chloride)을 복용하고 3시간 뒤에 피부발진이 발생하였다. 피부 발진은 목에서부터 시작하여 얼굴, 몸통으로 퍼지면서 전신에 생겼으며, 피부 가려움증과 통증이 동반되어 응급실로 내원하였다.

**과거력:** 꽃가루에 의한 알레르기비염과 사과, 복숭아에 의한 구강알레르기증후군이 있었으며, 약물알레르기 과거력이 있었다. 환자는 7년 전에 감기약(성분 미상)을 먹고 발진이 있었으며, 5년 전에 dexibuprofen, dihydrocodeine이 포함된 종합감기약(dihydrocodeine tartrate, DL-methylephedrine HCl, chlorpheniramine maleate, guaifenesin), erdosteine, mequitazine을 복용한 뒤 피부에 작은 농포와 진물이 동반되었다고 하였다. 아세트아미노펜과 이부프로펜을 따로 복용 시에는 문제가 없었다고 했다.

**가족력 및 사회력:** 특이사항 없음.

**진찰 소견:** 내원 당시 혈압 167/104 mmHg, 맥박 수 분당 132회, 호흡 수 분당 18회, 체온 38.4°C, 산소포화도 99%였다. 전신의 피부 발진 그리고 얼굴부종이 있었다.

**검사실 소견:** 말초혈액검사에서 백혈구 13,460/μL, 절대호중구 수 12,530/μL, 혈색소 15.9 g/dL, 혈소판 193,000/μL였다. 적혈구침강속도는 시간당 3 mm였으며, C 반응성 단백질도 0.2 mg/dL였다. 아스파테이트아미노전이효소 25 U/L, 알라닌아미노전이효소 42 U/L였으며, 그 외 혈액검사는 이상이 없었다. 혈액배양검사는 모두 음성이었고, 가슴 X선 검사에서도 이상 소견은 관찰되지 않았다.



**Fig. 1.** Generalized erythema with multiple small pustules.

**경과:** Dihydrocodeine이 포함된 종합감기약을 즉각 중단시키고, 응급실에서 methylprednisolone 60 mg 및 chlorpheniramine을 정맥주사하였다. 첫 증상 발생 2일 뒤에 얼굴, 몸통, 하지에 다수의 작은농포가 관찰되었다(Fig. 1). 첫 증상 발생 2일 뒤, 간기능검사가 다시 정상화되어 전신스테로이드는 중단하고, 스테로이드 연고 도포로 변경하였으며, 경구 항히스타민제를 3일간 투약하였다. 일주일 뒤 외래에서 확인했을 때 전신 홍반은 사라졌지만, 팔 다리, 손 끝에 표피탈락이 관찰되었으며, 이후 피부병변은 호전되었다

#### Clinical insight 1. 현재 이 환자의 진단명은 무엇인가?

**답)** 환자는 EuroSCAR의 AGEP 진단 기준<sup>2</sup> 9점(typical pustules: +2, typical erythema: +2, distribution/pattern: +2, postpustular desquamation: +1, mucosal involvement: 0, acute onset: 0, resolution ≤15 days: 0, fever ≥38°C: +1, polynuclear-neutrophils ≥7000/μL: +1, histology: 0, 확실함)으로 AGEP에 해당한다.

#### Clinical insight 2. 해당 환자의 치료는 어떻게 되는가?

**답)** 원인 약제로 생각되는 dihydrocodeine을 포함한 종합감기약을 중단하는 것이 우선이며, 경증의 경우 국소 스테로이드를 도포하면서 대증치료를 하면 된다.<sup>3</sup> 다만, 이 환자의 경우 알라닌아미노전이효소가 상승되어 methylprednisolone 1 mg/kg으로 정맥주사를 하였으며, 이후 간기능검사가 정상으로 판독되어 전신스테로이드 사용은 중단하였다.

자의 요구로 첫 증상이 발생한 지 4주 뒤에 경구유발검사를 먼저 시행하게 되었다. 외래에서 dihydrocodeine 30 mg을 복용하였고, 이상 소견이 관찰되지 않아 1시간 뒤에 동량의 dihydrocodeine을 추가로 복용하였을 때 문제가 없어 귀가하였다. 그러나, dihydrocodeine 복용 4시간 경과 후부터 39.3°C의 고열을 동반한 전신 발진과 가려움, 심한떨림이 발생하여 응급실로 내원하였다. 백혈구 4,830/μL, 혈색소 15.4 g/dL, 혈소판 216,000/μL였다. 아스파테이트 아미노전이효소 100 U/L, 알라닌아미노전이효소 60 U/L였으며, 그 외 혈액검사는 이상이 없었다. Dihydrocodeine 복용 2일이 지난 뒤에 전신에 다수의 작은농포가 관찰되었다.

Dihydrocodeine 경구유발검사 시행 2개월 뒤에 첩포검사를 시행하였다. Dihydrocodeine 60 mg 10%, 30%, codeine 10%, 30%, tramadol 10%, 30%, fentanyl 10%, 30%, remifentanyl 10%, 30%로 첩포검사를 시행하였고, 72시간 뒤에 dihydrocodeine 60 mg 10%, 30%, codeine 10%, 30%에서 양성반응이 관찰되었다(Fig. 2). 그 외의 약물은 모두 음성반응을 보였다.

위 검사 결과를 바탕으로 dihydrocodeine에 의한 AGEP으로 최종 진단하였고, codeine과 dihydrocodeine을 금기약물로 지정하여 약물카드를 발급하였다.

#### Clinical insight 3. 환자의 원인 약물은 무엇인가?

**답)** 환자는 약물유발검사서 dihydrocodeine에 의한 AGEP이 재발되었기 때문에 dihydrocodeine으로 판단된다. 또한, 첩포검사서 codeine 역시 양성반응을 보였기 때문에, codeine 역시 앞으로 사용을 피해야 할 것으로 보인다.

외래에서 안전성을 고려하여 첩포검사를 먼저 권유하였으나, 환

자들은 국내 최초로 dihydrocodeine에 의한 AGEP 환자를 진

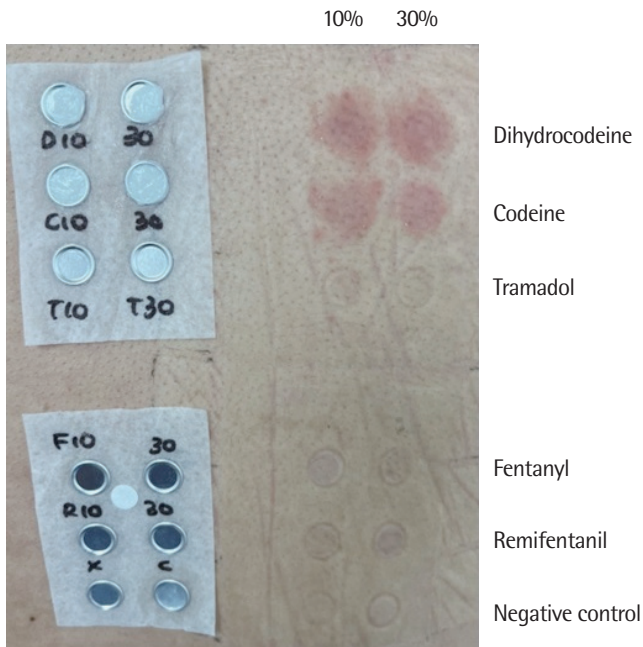


Fig. 2. Delayed reaction results at 72 hours after the patch test.

단하고 치료하였다. 해당 증례의 환자는 dihydrocodeine이 포함된 종합감기약을 복용한 지 3시간 후부터 고열과 전신 발진을 동반한 무균성 농포가 나타났다. 원인 약제를 중단하고 국소 스테로이드 연고를 도포한 지 1주일이 지나고 팔 다리, 손 끝에 표피탈락이 관찰되면서 증상이 호전되었다. 원인 약물을 확인하기 위해 시행한 첩포검사 및 약물유발검사를 통해 dihydrocodeine이 AGEP의 원인 약물임을 확인할 수 있었다. 따라서, AGEP의 진단과 치료를 종합적으로 이해할 수 있는 교육적으로 유익한 증례로 판단하여 clinical insights에 보고하고자 한다.

이 증례는 환자에게 서면동의를 받아 작성되었다.

## 2. Dihydrocodeine에 의한 약물과민반응

Dihydrocodeine과 codeine은 뇌 신경계의 아편유사제 수용체에 결합하여 기침반사를 억제시킨다.<sup>14</sup> 특히, dihydrocodeine은 매우 효과적인 기침억제제로 사용되며, 시중에서 의사처방전 없이도 쉽게 구할 수 있다. 따라서, dihydrocodeine에 대한 약물과민반응은 쉽게 간과되기 쉽다. Dihydrocodeine 또는 codeine에 의한 약물반응은 약물부작용에 초점이 맞춰져 있으며, 주로 혼한 구역, 구토, 변비, 요폐 증상과 더불어 일부 환자에서 과다복용에 의한 환시, 간기능장애, 신기능장애 등이 보고되어 있다.<sup>15,16</sup> 아주 드물게 dihydrocodeine 또는 codeine에 의한 약물과민반응이 관찰되고 있으며, 국내에서는 dihydrocodeine에 의한 아나필락시스 증례 보고가 1건 있었고,<sup>17</sup> 국외에서는 dihydrocodeine에 의한 약발진이 주로 보고되어 있었다.<sup>18,19</sup>

## 3. Dihydrocodeine에 의한 AGEP의 특징

### 1) Dihydrocodeine에 의한 AGEP 발생의 위험 인자: 건선

전세계적으로 dihydrocodeine 또는 codeine에 의한 AGEP은 총 3건 보고되어 있다(Table 2).<sup>11-13</sup> 첫번째 증례는 dihydrocodeine에 의한 AGEP 발생의 위험 요소에 건선과 인터루킨(interleukin, IL) 36 수용체 길항제에 대한 유전자변이가 포함될 수 있음을 제시하였다.<sup>11</sup> 해당 증례는 2015년도에 처음 보고된 환자로, dihydrocodeine을 복용한 지 3일만에 발진, 무균성 농포, 호중구증가증 및 증상 이후 피부박탈이 발생한 60세 여자 환자로 기저질환으로 건선을 가지고 있었다(EuroSCAR의 AGEP 진단 기준 10점, typical pustules: +2, typical erythema: +2, distribution/pattern: +2, postpustular desquamation: +1, mucosal involvement: 0, acute onset: 0, resolution ≤15 days: 0, fever ≥38°C: 0, polynuclear-neutrophils ≥7000/μL: +1, histology: +2, 확실함). 해당 환자의 치료는 원인 약제를 먼저 중단하고, 국소스테로이드를 도포하였으며, 농포와 발진은 각각 약물 중단 5일과 12일째 증상이 호전되었다. Dihydrocodeine 및 dihydrocodeine과 더불어 함께 복용한 약제들을 첩포검사를 하였을 때 모두 음성이었다. Dihydrocodeine 이외의 약제에 대한 약물유발검사에서도 음성이었고, 증상을 유발시킨 dihydrocodeine의 1/10 용량을 복용한 지 20시간 뒤에 고열, 발진이 발생하여 dihydrocodeine에 의한 AGEP으로 확진할 수 있었다. AGEP과 건선은 비슷하게 환자의 혈액에서 Th17 세포가 증가되어 있으며, Th17 세포에서 분비되어 있는 IL-17과 IL-22와 같은 사이토카인이 피부 염증에 관여한다고 알려져 있다.<sup>20-22</sup> 2013년도에 미국에서 진행된 원숭이를 이용한 연구에서는 dihydrocodeine과 codeine과 비슷하게 아편유사작용제로 사용되는 모르핀을 장기간 노출시켰을 때, 원숭이의 혈중 내 Th17이 증가하였음을 보고하였다.<sup>23</sup> 이 환자는 건선이 동반된 상태에서 codeine에 의한 morphine에 의해서 Th17이 더욱 활성화 되었을 가능성이 있다.<sup>11</sup> 또한, 해당 환자는 IL-36 수용체 길항제에 대한 유전자(IL36RN)의 28번째 서열이 시토신에서 티민으로 변형된 이형접합변이가 있었다. IL36RN은 2번 염색체의 긴 팔 14.1(2q14.1)에 존재하는 유전자로 IL-1 계열에 속하는 IL-36 수용체 길항제 단백질을 코딩하는 역할을 담당한다.<sup>24</sup> IL36RN의 변이로 인해 기능이 상실된 IL-36 수용체 길항제는 염증성 사이토카인인 IL-36에 의한 면역반응이 증가되고, 이는 nuclear factor-kappa B와 mitogen activated protein kinase와 같은 염증 신호 전달 경로의 활성화로 이어진다.<sup>25</sup> 이러한 염증 신호전달경로의 활성화는 염증을 촉진하고 농포증 발생에 취약하게 된다.<sup>26,27</sup> 2015년도에 보고된 증례는 기저질환에 건선이 있는 환자가 IL36RN 유전자변이로 IL-36에 대한 반응성이 증가함에 따라 AGEP의 발생 위험도가 높은 증례라고 볼 수 있다.<sup>11</sup>

두번째 증례는 IL36RN 유전자변이가 없이도 codeine에 의한 AGEP이 발생할 수 있음을 보여주었다.<sup>12</sup> 이 환자는 2017년도에 보

**Table 2.** Summary of AGEP cases caused by administering dihydrocodeine and codeine

Age (yr)	Sex	Underlying disease	Causative drug	Latent period	Symptom	EuroSCAR score	Patch test	Provocation test	<i>IL36N</i> mutation	Reference
60	F	Psoriasis	Dihydrocodeine	2 Days	Erythema Pustules Leukocytosis Desquamation	10	Dihydrocodeine (-) Dextromethorphan (-) Amoxicillin (-) Clarithromycin (-) Tipepidine (-) Tulobuterol (-)	Dihydrocodeine (+) Dextromethorphan (-) Amoxicillin (-) Clarithromycin (-) Tipepidine (-)	Heterozygous mutation c.28C>T	10
21	F	Psoriasis	Codeine	14 Days	Fever Erythema Pustules Leukocytosis Desquamation	9	Codeine (-) Paracetamol (-) Diclofenac (-) Lansoprazole (-)	Codeine (+) Acetaminophen (-) Diclofenac (-) Lansoprazole (-)	Negative	11
25	F	Negative	Codeine	1 Day	Fever Erythema Pustules Desquamation	7	Codeine (+) Dihydrocodeine (-) Tramadol (-) Morphine (-) Fentanyl (-) Oxycodone (-) Ibuprofen (-) Diazepam (-)	Diazepam (-) Ibuprofen (-) Tramadol (-) Morphine (-)	Not performed	12
29	M	Allergic rhinitis	Dihydrocodeine	3 Hours	Fever Erythema Pustules Leukocytosis Desquamation	9	Dihydrocodeine (+) Codeine (+) Tramadol (-) Fentanyl (-) Remifentanyl (-)	Dihydrocodeine (+)	Not performed	

AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; SCAR, severe cutaneous adverse reactions; IL, interleukin.

고된 21세 여성으로 codeine을 복용한 지 14일 뒤에 고열, 발진, 무균성 농포, 호중구증가증. 증상 이후 피부박탈이 발생하였다(EuroSCAR의 AGEP 진단 기준 9점, typical pustules: +2, typical erythema: +2, distribution/pattern: +2, postpustular desquamation: +1, mucosal involvement: 0, acute onset: -2, resolution ≤ 15 days: 0, fever ≥ 38°C: +1, polynuclear-neutrophils ≥ 7,000/μL: +1, histology: +3, 확실함). 피부증상이 호전된 지 6주 뒤에 codeine 및 codeine과 더불어 함께 복용한 약제들을 첩포검사를 하였을 때 모두 음성이었다. Dihydrocodeine 이외의 약제에 대한 약물유발검사에서 음성이었고, codeine 30 mg 1알을 경구 복용한 지 수시간 이내에 전신발진이 발생하여 codeine에 의한 AGEP으로 확진할 수 있었다. 이 환자는 기저질환으로 건선이 있지만, 앞선 2015년도의 보고와 달리 *IL36RN* 유전자변이가 없었다. 해당 증례는 건선이 있는 환자에게서 *IL36RN* 유전자변이가 없음에도 AGEP이 발생할 수 있음을 시사하였고, 건선이 있는 환자에게서는 코데인의 과민반응을 인지해야 함을 주장하였다.<sup>12</sup>

## 2) Dihydrocodeine에 의한 AGEP환자에서 타 아편 유사제의 사용가능성

세번째 증례는 건선이 없이도 codeine에 의한 AGEP 발생이 가능하며, codeine에 의한 AGEP환자에게서 tramadol과 morphine

과 같은 다른 아편유사제를 사용할 수 있음을 보여주었다.<sup>13</sup> 해당 증례는 2022년도에 보고되었고, 건선이 없는 환자였다. 이 환자는 25세 여자환자였고, 기저질환이 없었다. Codeine을 복용한지 1일 만에 고열, 발진, 무균성 농포 및 증상 이후 피부박탈이 발생하였다(EuroSCAR의 AGEP진단기준 7점, Typical pustules: +2, Typical erythema: +2, distribution/pattern: +2, postpustular desquamation: +1, mucosal involvement: 0, acute onset: 0, resolution ≤ 15 days: 0, fever ≥ 38°C: 0, polynuclear-neutrophils ≥ 7,000/μL: 0, histology: 0, 상당히 확실함). 피부 증상이 호전된 지 4개월 후에 codeine과 더불어 함께 복용한 약제들을 첩포검사를 하였을 때, codeine은 양성 이었고, 나머지 약제는 음성이었다. 또한, 다른 아편유사제와의 교차반응성을 평가하기 위해 dihydrocodeine, morphine, fentanyl, tramadol, oxycodone에 대한 첩포검사와 피내검사 지연형반응을 보았지만, 모두 음성이었다. 이후, tramadol과 morphine에 대한 경구유발검사를 시행했을 때 모두 음성을 확인하였다. Codeine은 간에서 주로 대사가 진행되며, 2%–10% 정도가 시토크롬P450 2D7에 의해 morphine으로 대사가 된다.<sup>28</sup> 화학적 구조의 유사성을 통해 codeine과 타 아편유사제 간의 교차반응성이 가능해 보이지만, 실제 아편유사제 과민반응 환자들을 대상으로 한 결과에서는 타 계열의 아편유사제 간의 교차반응성이 낮았다.<sup>29</sup> 아편유사제 알레르기라고 보고된 환자 499명 가운데 212명(42.5%)이 즉시형 IgE 매개

과민반응이었고, 그 중 190명(38.1%)이 codeine이 포함되어 있는 phenanthrenes 계열의 아편유사제 IgE 매개 과민반응이었다. Phenanthrenes 계열의 아편유사제 IgE 매개 과민반응에게서 동일한 그룹의 phenanthrenes 계열의 아편유사제를 재투여했을 때 발생하는 과민반응은 165건 중 5건(3.0%)이었고, fentanyl이 포함되어 있는 phenylpiperidine 계열의 재투여했을 때 발생하는 과민반응은 91건 중 3건(3.2%), 그리고 tramadol이 포함되어 있는 phenylpropylamines 계열의 아편유사제를 재투여 했을 때 발생하는 과민반응은 24건 중에 한 명도 발생하지 않았다. 이는 아편유사제에 의한 즉시형 약물과민반응이 있는 환자 가운데, 타 계열 간의 교차반응성이 낮음을 의미한다. 아직 대규모 환자를 대상으로 한 아편유사제 계열 간의 교차반응성 연구가 필요하고, 특히 아편유사제에 의한 지연형 반응에 대한 과학적 근거는 아직 부족하다. 추후 아편유사제에 대한 즉시형 또는 지연형 과민반응 환자에게서 타 아편유사제와의 교차반응성은 연구가 더 필요할 것으로 보인다. 하지만, 2022년도에 보고된 증례를 통해 codeine에 의한 AGEP 환자들에게서 타 계열인 tramadol의 안전성이 보고되었고, 심지어 동일 계열인 morphine을 이용한 경구유발검사에도 안전성을 확인하였다.

### 3) Dihydrocodeine에 의한 AGEP 환자에서 codeine과의 교차반응 가능성 및 약물 유발시험 시 주의사항

이 연구자들이 보고한 증례는 dihydrocodeine에 의한 AGEP이 발생한 첫 남성 환자였으며, 잠복기가 3시간으로 가장 빨리 발생하였다. 또한, 철폍검사의 결과로 codeine과 dihydrocodeine의 교차반응성이 가능함을 확인하였다. AGEP을 경험한 환자가 원인 약물에 다시 노출되면 빠르고, 심각한 약물과민반응이 발생할 수 있다. 이는 초기 노출로 인해 피부에 존재하는 약물 특이 T세포에 원인 약물이 재노출될 경우, T세포의 증식이 기존에 비해 빨라지며, 피부의 진피와 표피로 빠르게 이동하게 된다! 특히 약물 특이 CD8 T 세포에서 퍼포린(perforin)과 그랜자임(granzyme)과 같은 세포독성과립이 분비되어 각질세포의 괴사를 유발하여 피부조직의 괴사와 일부 환자에게서 소포(vesicle)를 형성한다! 약물 특이 CD4 T 세포와 주변의 각질세포에서는 IL-8을 분비하여 호중구를 피부로 유도하고, IL-8에 의해 모인 호중구는 소포 내의 무균성 농포를 형성하게 된다! 심한 경우에는 폐, 간, 신장을 침범하여 다발성 장기부전을 유도하기도 한다! 이 증례의 환자가 처음 응급실로 내원했을 때, 아스파테이트아미노전이효소는 정상이었지만, 알라닌아미노전이효소는 42 U/L로 정상범위(0-40 U/L)보다 약간 증가되어 있었다. Dihydrocodeine을 이용한 약물유발반응 검사 후 두번째로 응급실에 내원했을 때는 아스파테이트아미노전이효소 100 U/L, 알라닌아미노전이효소 60 U/L로 간수치가 증가되어 있었고, 다행히 응고인자는 정상이었으며, 추후 원인 약물을 중단한 뒤 간수치는 정상화되었다. 따라서, 앞으로 AGEP 환자에게서 원인 약물에 대한

검사를 시행할 경우 철폍검사부터 시행하는 것이 안전하며, 유발검사를 시행할 경우 적은 용량에서부터 시작하여 용량을 천천히 증량해야 할 것으로 보인다.

## 결론

저자들은 이 논문을 통해 dihydrocodeine에 의한 AGEP 환자를 국내 최초로 증례 보고하고자 한다. 그리고 기존에 전세계적으로 보고된 3건의 증례 보고와 비교를 통해서 dihydrocodeine 또는 codeine에 의한 AGEP 환자의 특징을 확인하였다. Dihydrocodeine에 의한 AGEP의 발생 위험 요소로 건선의 과거력, *IL36RN* mutation 동반 여부 등을 통한 혈액 또는 피부의 Th17의 활성화가 고려될 수 있다. Dihydrocodeine에 의한 AGEP 환자들은 codeine에 의한 교차반응성이 있기 때문에 두 약제 모두 중단하는 것이 바람직할 것으로 보인다. 그리고, dihydrocodeine 및 codeine과 타 계열 아편유사제 간의 교차반응성은 최대 3% 정도로 낮은 것으로 보인다. 하지만, 이 아편유사제 간의 교차반응성 연구는 앞으로 대규모 환자를 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 보인다.

### Clinical insight 요약

1. AGEP은 주로 약물에 의해 유발되는 중증피부유해반응이다. 발열, 농포, 백혈구 증가증을 동반하며 일반적으로 원인 약물 복용 48시간 이내에 증상이 발생한다. EuroSCAR의 AGEP 진단 기준은 AGEP의 진단에 사용할 수 있다.
2. AGEP의 치료에는 가장 먼저 의심되는 원인 약물을 중단해야 한다. AGEP을 경험한 환자가 원인 약물에 다시 노출되면 기존 반응보다 빠르고, 심각한 약물과민반응이 발생할 수 있으므로, 원인약물 재사용을 피해야 한다. 경증 AGEP의 경우에는 국소 스테로이드를 이용한 증상 치료가 권장된다. 전신장기침범이 의심되는 경우는 전신스테로이드를 사용을 고려할 수 있다.
3. Dihydrocodeine에 의해 유발되는 AGEP의 위험 요인으로 건선의 과거력, *IL36RN* mutation 동반 여부 등이 있으며, 이러한 위험 요인으로 인해 혈액 또는 피부의 Th17의 활성화가 진행될 수 있다.
4. Dihydrocodeine에 의한 AGEP 환자들은 codeine에 의한 교차반응성이 있기 때문에 두 약제 모두 중단할 것을 권장한다. 반면, dihydrocodeine 및 codeine과 타 계열 아편유사제 사이의 교차반응성은 최대 3% 정도이므로, 필요시에 타 계열 아편유사제를 조심스럽게 사용해 볼 수 있다.

## REFERENCES

- Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:843-8.
- Sidoroff A, Halevy S, Bavincin JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-9.
- Parisi R, Shah H, Navarini AA, Muehleisen B, Ziv M, Shear NH, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol* 2023;24:557-75.
- Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol* 2013;169:1223-32.
- Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:123-9.
- Oh DAQ, Yeo YW, Choo KJL, Pang SM, Oh CC, Lee HY. Acute generalized exanthematous pustulosis: epidemiology, clinical course, and treatment outcomes of patients treated in an Asian academic medical center. *JAAD Int* 2021;3:1-6.
- Hadavand MA, Kaffenberger B, Cartron AM, Trinidad JCL. Clinical presentation and management of atypical and recalcitrant acute generalized exanthematous pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 2022;87:632-9.
- Kim SH, Lee SY, Choi YH, Kim CH, Hyun IK, Choi JH. Radiocontrast media-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a safe administration of alternative radiocontrast media using patch tests. *Allergy Asthma & Respiratory Disease* 2018;6:270-3.
- Lim HJ, Jung JH, Kim MJ, Kim JM, Kang HR, Song YK, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis due to hydroxychloroquine in a rheumatoid arthritis patient. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:176-8.
- Kim HW, Choi YS, Won JH, Lee JM, Heo JY, Choi JA, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis presumed to be caused by acetaminophen. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:52-5.
- Nakai N, Sugiura K, Akiyama M, Katoh N. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by dihydrocodeine phosphate in a patient with psoriasis vulgaris and a heterozygous IL36RN mutation. *JAMA Dermatol* 2015;151:311-5.
- Chadli Z, Ladhari C, Kerkeni E, Djobbi A, Fredj NB, Chaabane A, et al. Codeine-induced acute generalized exanthematous pustulosis without IL36RN mutations. *Pharmacogenomics* 2018;19:889-93.
- Prasinou M, Bisconti I, Leck C, Billahalli T, Barnett S, Rajakulasingam K, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis due to codeine confirmed by patch testing, without cross-reactivity to other opioids. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:3029-31.
- Chung KF, McGarvey L, Song WJ, Chang AB, Lai K, Canning BJ, et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:45.
- Hirai R, Uesawa Y. Analysis of opioid-related adverse events in Japan using FAERS Database. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;16:1541.
- Le H, Hong H, Ge W, Francis H, Lyn-Cook B, Hwang YT, et al. A systematic analysis and data mining of opioid-related adverse events submitted to the FAERS database. *Exp Biol Med (Maywood)* 2023;248:1944-51.
- Yoo HS, Yang EM, Kim MA, Hwang SH, Shin YS, Ye YM, et al. A case of codeine induced anaphylaxis via oral route. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:95-7.
- Gastaminza G, Audicana M, Echenagusia MA, Uriel O, Garcia-Gallardo MV, Velasco M, et al. Erythrodermia caused by allergy to codeine. *Contact Dermatitis* 2005;52:227-8.
- Iriarte Sotes P, Lopez Abad R, Gracia Bara MT, Castro Murga M, Sesma Sanchez P. Codeine-induced generalized dermatitis and tolerance to other opioids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:89-90.
- Nakamizo S, Kobayashi S, Usui T, Miyachi Y, Kabashima K. Clopidogrel-induced acute generalized exanthematous pustulosis with elevated Th17 cytokine levels as determined by a drug lymphocyte stimulation test. *Br J Dermatol* 2010;162:1402-3.
- Kabashima R, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematous pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:485-8.
- Nogralles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 2008;159:1092-102.
- Cornwell WD, Lewis MG, Fan X, Rappaport J, Rogers TJ. Effect of chronic morphine administration on circulating T cell population dynamics in rhesus macaques. *J Neuroimmunol* 2013;265:43-50.
- Mizukawa I, Kamata M, Shimizu T, Ito M, Watanabe A, Uchida H, et al. Expression of interleukin-36 receptor antagonist in a patient with generalized pustular psoriasis harboring the p.Pro82Leu variant in the IL36RN gene. *J Dermatol* 2023;50:1608-13.
- Adi G, Shaath MR, Adi K, Obaid Z, Aldosari E, AlKateb FA. Generalized pustular psoriasis in a toddler with IL36RN mutation: a case report. *Front Immunol* 2024;15:1337799.
- Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, Takahashi H, Shoda Y, Mitsuma T, et al. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol* 2013;133:2514-21.
- Takahashi T, Fujimoto N, Kabuto M, Nakanishi T, Tanaka T. Mutation analysis of IL36RN gene in Japanese patients with palmoplantar pustulosis. *J Dermatol* 2017;44:80-3.
- Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84:613-24.
- Powell MZ, Mueller SW, Reynolds PM. Assessment of opioid cross-reactivity and provider perceptions in hospitalized patients with reported opioid allergies. *Ann Pharmacother* 2019;53:1117-23.