

전자의무기록을 이용한 DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군 탐색

강동윤,¹ 장동연,² 손경희,³ 강성윤,⁴ 김주영,⁵ 조상현,^{1,4} 강혜련^{1,4}

¹서울대학교병원 약물유해반응관리센터, ²서울대학교 의학대학원, ³서울대학교병원 공공보건의료사업단, ⁴서울대학교 의과대학 내과학교실, ⁵경상대학교병원 호흡기알레르기내과

Optimal methods to detect DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome by electronic medical records

Dong Yoon Kang¹, Dong Yeon Jang², Kyung Hee Sohn³, Sung Yoon Kang⁴, Ju Young Kim⁵, Sang-Heon Cho^{1,4}, Hye-Ryun Kang^{1,4}

¹Drug Safety Monitoring Center, Seoul National University Hospital, Seoul; ²Seoul National University College of Medicine, Seoul; ³Public Health Medical Service, Seoul National University Hospital, Seoul; ⁴Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul; ⁵Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea

Purpose: Since drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) syndrome is very rare and difficult to diagnose, its exact epidemiology is still unknown. If screening tools based on laboratory results or electronic medical records are available, the occurrence of DRESS syndrome can be monitored in real time.

Methods: To screen cases with DRESS syndrome, all the results of both eosinophil and alanine transaminase (ALT) level from July 2014 to June 2015 were analyzed by 36 searching conditions for the signal detection of 7 definite DRESS cases among 199,924 patients during the study period. Those searching conditions were diverse combinations of different cutoff levels of eosinophil and ALT with or without nursing records presenting skin symptoms. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value were calculated for individual searching conditions.

Results: As cutoff levels of eosinophil and ALT for screening DRESS increased from 3% to 5% and 40 U/L to 300 U/L, respectively, the sensitivity decreased from 100% to 42.9% and the PPV increased from 0.06% to 13.0%. A combination of eosinophil > 10% and ALT > 300 U/L which had the highest PPV among 36 search conditions could detect DRESS syndrome by sensitivity 42.9% and PPV 13.0%. When nursing records for skin symptoms were added, PPV was augmented to 21.4%.

Conclusion: A combination of eosinophil and ALT levels is a useful search condition for the screening of DRESS syndrome. Nursing records can provide an additional increment in PPV. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:149-154)

Keywords: Drug hypersensitivity syndrome, Drug-related side effects and adverse reactions, Mass screening, Electronic health records

서론

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) 증후군은 심각한 약물유해반응 중 하나로, 피부발진과 함께 내부 장기 침범, 고열, 림프절 증대, 그리고 호산구 증가를 비롯한 혈액학적 이상 등의 다양한 전신반응을 특징적으로 동반한다.¹ DRESS 증

후군은 1,000번에서 10,000번의 약물 노출 중 1번의 빈도로 발생한다고 보고된 바 있으나, 정확한 발생 빈도는 알려져 있지 않다.² 이처럼 DRESS 증후군은 드물게 발생하지만, 사망률이 약 10%에 달하는 중증의 경과를 보인다.^{3,4} DRESS 치료는 신속한 원인 약물의 중단과 함께 전신 스테로이드 투여가 핵심이다.⁵ 따라서 효과적인 DRESS 증후군의 진단과 치료를 위해서는 초기에 의심 사례를 선

Correspondence to: Hye-Ryun Kang  <https://orcid.org/0000-0002-2317-4201>
Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-0820, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: helenmed@snu.ac.kr

• This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to the regional pharmacovigilance center in 2017.

Received: September 7, 2017 Revised: October 13, 2017 Accepted: November 8, 2017

© 2018 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

별해내는 것이 중요하다.

DRESS 증후군은 1950년 Chaiken 등⁶에 의해서 dilantin hypersensitivity syndrome으로 처음 보고된 이후로, 그 정의가 통일되지 않은 상태로 hypersensitivity syndrome, drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome 등 다양한 용어로 불리면서 단일 진단 기준의 확립에 어려움이 있었다.⁷ 발생 빈도가 매우 드물고 진단 기준이 명확히 정립되지 않아 임상 현장에서 DRESS 증후군을 초기에 제대로 진단하여 신속한 치료를 하는 것은 쉽지 않다.

저자들은 DRESS 증후군 의심 사례를 선별하여 선제적인 진단과 치료를 가능하게 하고자 검사 수치와 의무기록에 기반한 검색 조건을 만들고자 하였다. 이를 위해 대다수의 DRESS 증후군 환자에게서 나타나는 가장 흔한 소견인 호산구 증가와 간 침범을 평가할 수 있는 알라닌 아미노전이효소(alanine transaminase, ALT) 수치를 검색 조건으로 활용하여 그 유용성을 확인하는 한편 최적의 검색 조건을 선정하고자 하였다.⁸

대상 및 방법

1. 대상

2014년 7월부터 2015년 6월까지 서울대학교병원에 내원한 18세 이상의 성인 환자 중 호산구와 ALT 검사를 동시에 한 환자들을 연구 대상으로 하였다. 연구 기간 동안 동기관의 약물과민반응 관련 진단명을 모두 검색하였으며, 입원 및 외래 환자에서 알레르기내과와 피부과에 의뢰된 사례 전수를 조사하였다. 이를 통해 DRESS 레지스트리에 등록된 환자는 총 7명이었으며, DRESS 증후군의 진단은 알레르기내과 전문의가 약제 사용에 대한 인과성과 알려진 진단 기준에 근거하여 판단하였다.

DRESS 증후군 환자를 선별하기 위해 검사실 결과와 간호기록문을 이용하여 총 36가지의 검색 조건을 설정하였다. 기존에 보고된 진단 조건마다 제시한 호산구 증가와 간 침범에 대한 기준 값은 각각 달랐는데, 이를 참고하여 DRESS 증후군 의심 환자의 선별을 위한 검색 조건으로 적절한 기준 값을 찾고자 하였다.⁹⁻¹¹

2. 검색 조건

호산구와 ALT검사 결과에 대하여 호산구 증가에 대한 기준 3가지(‘호산구>3%’, ‘호산구>5%’, ‘호산구>10%’)와 간수치 상승에 대한 기준 6가지(‘ALT>40 U/L’, ‘ALT>80 U/L’, ‘ALT>100 U/L’, ‘ALT>150 U/L’, ‘ALT>200 U/L’, ‘ALT>300 U/L’)를 조합하여 총 18가지의 검색조건을 설정하였다. 또한 서울대병원의 전자 의무기록 프로그램에서 간호기록문에 입력할 수 있는 키워드 중 피부발진과 관련이 있는 키워드 36가지를 골라내어 피부병변 검색 조건으로 활용하였다(‘피부병변 있음’, ‘피부병변 증가함’, ‘피부병변 변화

없음’, ‘피부병변 감소함’, ‘피부병변 가려움증 호소함’, ‘피부병변 가려움증 증가함’, ‘피부병변 가려움증 있음’, ‘피부병변 가려움증 감소함’, ‘약물에 대한 과민반응 있음’, ‘알레르기 있음’, ‘긁고 있음’, ‘과민반응 있음’, ‘간질거리는 느낌 있음’, ‘가렵다고 호소함’, ‘가려워서 잠들지 못함’, ‘가려워서 울고 있음’, ‘가려움증 호소함’, ‘가려움증 증가함’, ‘가려움증 있음’, ‘가려움증 없음’, ‘가려움증 감소함’, ‘urticaria 증가함’, ‘urticaria 있음’, ‘urticaria 없음’, ‘urticaria 변화 없음’, ‘urticaria 감소함’, ‘skin rash 증가함’, ‘skin rash 있음’, ‘skin rash 없음’, ‘skin rash 변화 없음’, ‘skin rash 감소함’, ‘redness 증가함’, ‘redness 감소함’, ‘eruption 증가함’, ‘eruption 있음’, ‘eruption 감소함’). 앞서 두 검사실 결과만으로 조합한 18개의 검색 조건에 피부발진 관련 키워드 포함 여부를 확인하여 총 36개의 검색 조건의 결과를 비교하였다.

3. 타당도

각 검색조건에 대해 DRESS 증후군 환자 7명을 검출해내는 성적에 따라 민감도, 특이도, 양성예측도와 음성예측도를 계산하였다.

결 과

1. 연구 대상의 임상적 특징

연구 대상은 총 199,424명으로, 남자가 94,358명(47.1%), 여자가 105,066명(52.9%)이었다. 평균 연령은 55.0 (± 15.7)세였다.

연구 대상 중 DRESS 증후군 환자는 총 7명으로 연구 대상의

Table 1. Clinical characteristics of the DRESS patients (n = 7)

Characteristic	Value
Male sex	4 (57.1)
Age (yr)	50.4 ± 22.9 (27–85)
Initial hospital status	
Outpatient	5 (71.4)
Inpatient	2 (28.6)
Latency period (day)*	14.3 ± 13.6 (1–38)
Clinical outcomes	
Recovery	7 (100)
Death	0 (0)
Causative drugs	
Allopurinol	3 (42.9)
Amoxicillin	1 (14.3)
Ethambutol or isoniazid	1 (14.3)
Piperacillin or tazobactam or vancomycin	1 (14.3)
Meropenem or vancomycin or pantoprazole	1 (14.3)

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation (range).

DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.

*Time elapsed from exposure to causative drugs to the occurrence of mucocutaneous involvement; data were available for 6 patients.

0.0035%에 해당하였고, 남자가 4명(57.1%), 여자가 3명(42.9%)이었으며, 평균 연령은 50.4 (\pm 22.9)세였고(Table 1), 다양한 진단 기준에 대한 만족 여부를 확인하였다(Table 2). 이 중 2명은 입원 중 DRESS 증후군이 발생하였고, 5명은 DRESS 증후군 관련 증상으로 입원하였다. 약물 복용으로부터 평균 14.3 (\pm 13.6)일 후에 발진이 발생하였고, 잠복기는 1일부터 38일까지 다양하였다. 원인약제로는 알로푸리놀(allopurinol)이 3예(42.9%)로 가장 많았고, 이어 amoxicillin이 1예(14.3%)였다. 3건은 2가지 이상의 약물이 동시에 원인 약물로 의심되는 경우로 ethambutol 또는 isoniazid가 1예(14.3%), piperacillin, tazobactam 또는 vancomycin이 1예(14.3%),

그리고 meropenem, vancomycin 또는 pantoprazole이 1예(14.3%) 있었다.

2. DRESS 증후군 검색 조건의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도

총 36개의 검색 조건에 대하여 계산한 민감도와 양성예측도를 구한 결과, 동일한 호산구 수치를 기준으로 했을 때, ALT 수치 조건을 ‘ALT > 40 U/L’, ‘ALT > 80 U/L’, ‘ALT > 100 U/L’, ‘ALT > 150 U/L’, ‘ALT > 200 U/L’, ‘ALT > 300 U/L’ 순으로 강화할수록 민감도는 감소했으며 양성예측도는 증가했다(Table 3). ‘호산구 > 3% 조건’에서 ALT 수치 조건을 변화시켰을 때 민감도는 100%에서 71.4%로 구해졌으며 동시에 양성예측도는 0.66%에서 1.66%로 증가했다. ‘호산구 > 5% 조건’에서 ALT 수치 조건을 변화시켰을 때 민감도는 ‘호산구 > 3% 조건’보다 14.3% 혹은 28.6%가 감소하여 85.7%에서 42.9%로 구해졌으며 양성예측도는 0.12%에서 2.42%로 나타나 ‘호산구 > 3%’ 조건에 비해 약간 증가하였다. 가장 강화된 호산구 수치 조건인 ‘호산구 > 10%’로 분석한 결과 ALT 수치 조건에 따라 민감도가 71.4%에서 42.9%로 계산되었고, 양성예측도는 0.57%에서 13%로 다른 호산구 수치 조건에 비하여 크게 상승하였다. 반면 음성예측도는 모든 검색 조건에서 100%였다. 특이도 또한 매우 높았는데, 4개의 검색 조건(‘호산구 > 3%와 ALT > 40 U/L’, ‘호산구 > 3%와 ALT > 80 U/L’, ‘호산구 > 3%와 ALT > 100 U/L’, ‘호산구 > 5%와 ALT > 40 U/L’)을 제외한 32개의 검색 조건에서 99% 이상의 높은 값을 보였다.

검사실 수치만을 검색 조건으로 활용한 경우, 가장 양성예측도가 높았던 조건은 ‘호산구 > 10%와 ALT > 300 U/L’로 양성 23명 중 3명의 DRESS 환자가 포함되어 민감도는 42.9%, 양성예측도는

Table 2. Diagnostic results of DRESS patients by three different criteria

DRESS syndrome patient	Culprit drugs	Diagnostic criteria for DRESS syndrome		
		Bocquet et al. ⁹	RegiSCAR group	Japaneseconsensus group
1	Amoxicillin	Y	Y	N
2	Allopurinol	N	Y	N
3	Allopurinol	Y	Y	Y*
4	Allopurinol	Y	Y	N
5	Piperacillin/tazobactam, Vancomycin	N	Y	N
6	Ethambutol, isoniazid	Y	Y	N
7	Meropenem, vancomycin, pantoprazole	N	Y	N

DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; RegiSCAR, European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to drugs and collection of biological samples; Y, yes; N, no.

*A criteria of atypical drug-induced hypersensitivity syndrome.

Table 3. Sensitivity, specificity, positive, and negative predictive values according to search condition

Nursing statement	ALT (U/L)	Eosinophil (%)											
		Sensitivity			Specificity			PPV			NPV		
		3%	5%	10%	3%	5%	10%	3%	5%	10%	3%	5%	10%
Without nursing statement	40	100	85.7	71.4	94.07	97.50	99.57	0.06	0.12	0.57	100	100	100
	80	85.7	71.4	71.4	98.39	99.30	99.87	0.19	0.36	1.90	100	100	100
	100	85.7	71.4	57.1	98.94	99.55	99.92	0.28	0.55	2.41	100	100	100
	150	71.4	57.1	57.1	99.50	99.78	99.96	0.49	0.92	4.44	100	100	100
	200	71.4	57.1	42.9	99.70	99.87	99.98	0.83	1.52	5.77	100	100	100
	300	71.4	42.9	42.9	99.85	99.94	99.99	1.66	2.42	13.00	100	100	100
With nursing statement	40	100	85.7	71.4	99.27	99.59	99.87	0.48	0.73	1.94	100	100	100
	80	85.7	71.4	71.4	99.65	99.81	99.95	0.85	1.32	4.63	100	100	100
	100	85.7	71.4	57.1	99.73	99.86	99.96	1.11	1.71	4.76	100	100	100
	150	71.4	57.1	57.1	99.84	99.92	99.98	1.53	2.41	8.00	100	100	100
	200	71.4	57.1	42.9	99.90	99.95	99.99	2.37	3.70	10.30	100	100	100
	300	71.4	42.9	42.9	99.94	99.97	99.99	4.24	5.17	21.40	100	100	100

ALT, alanine transaminase; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

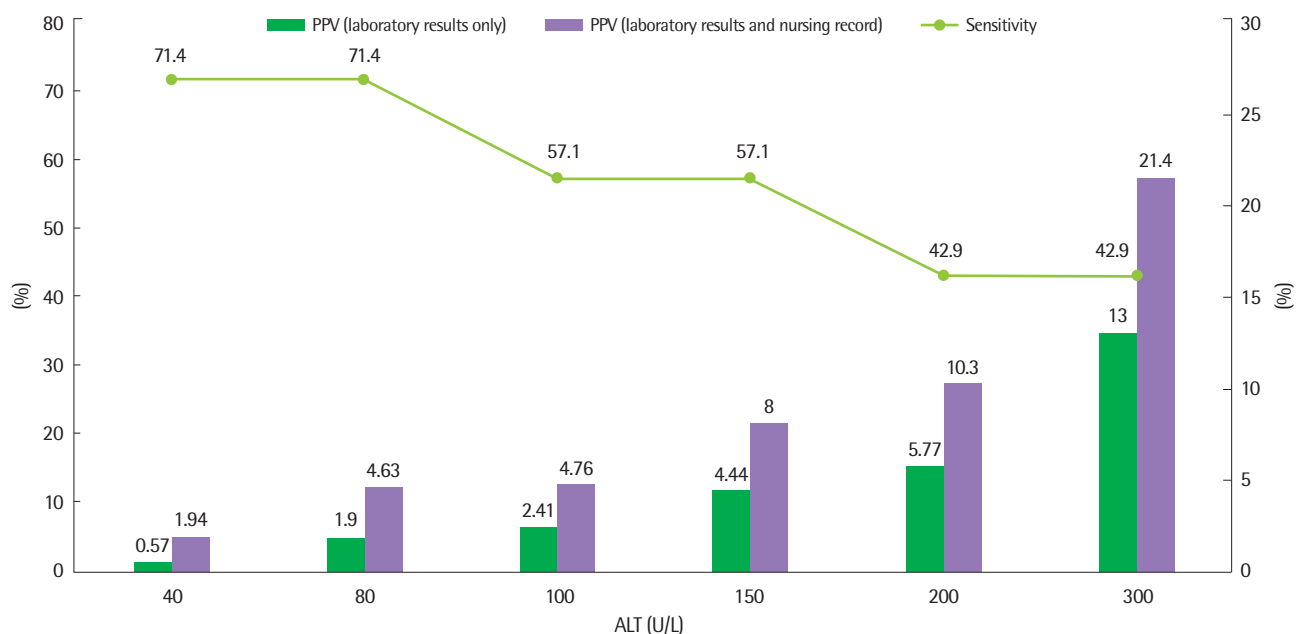


Fig. 1. Change of sensitivity and PPV according to search condition (eosinophil >10%, with or without nursing records). PPV, positive predictive value; ALT, alanine transaminase.

13.0%로 나타났다.

DRESS 환자 7명 모두의 간호기록문에서 피부발진과 관련된 ‘skin rash’, ‘피부병변 가려움증’, ‘redness’, ‘urticaria’, ‘가려움증’, ‘eruption’을 포함한 키워드가 확인되었다. 간호기록문상 피부발진 관련 키워드 포함 조건을 추가하면 민감도는 동일하였으며 양성예측도가 더 높아졌다. 간호기록문을 활용한 검색 조건을 ‘호산구 >10%와 ALT >300 U/L’ 조건에 추가할 경우 민감도는 그대로 42.9%였으나, 양성 판정이 14명으로 줄어 양성예측도가 21.4%로 개선되었다(Fig. 1).

고 찰

DRESS 증후군은 내부 장기 침범을 보이며 중증 경과를 보이는 중증피부유해반응의 하나로 초기에 발견하여 중재하는 것이 필요하지만, 매우 드물게 발생하여 대부분의 임상가들은 이에 대한 경험이 없어 초기에 인지하지 못한다. 이 연구에서는 전자의무기록을 활용한 DRESS 증후군 검출 시스템 구축에 앞서, DRESS 증후군을 선별해내는 데 적합한 호산구 수치와 ALT 수치의 기준 값을 찾아 내어 임상 활용 가능성을 검증하고자 하였다.

현재까지 DRESS 증후군의 확립된 진단 기준은 없으며, 여러 개의 진단 기준이 제시되어 왔다. Bocquet 등⁹은 다음 3가지 조건을 만족하는 경우를 DRESS 증후군 진단 기준으로 제시하였다. (1) 피부 발진, (2) 호산구증가증($>1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$) 또는 비전형적 림프구증가증, (3) 내부 장기 침범(지름 2 cm 초과)의 림프절병증 또는 간염

(ALT > 2 times upper limit of normal) 또는 간질성신염 또는 간질성폐렴 또는 심장염). European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to drugs and collection of biological samples (RegiSCAR) study group은 약발진으로 입원한 환자에서 DRESS 증후군을 진단하기 위한 기준을 제시하였고, 일본에서 수행된 연구에서는 human herpes virus-6 활성화를 포함한 다른 진단 기준을 제시하였다.^{10,11} RegiSCAR study group은 호산구의 절대수치가 아닌 백혈구 중 호산구가 차지하는 비율로 호산구증가증의 기준을 제시하였다(호산구 >10%). 이는 이 연구에서 제시하는 효율적인 DRESS 증후군의 검색 조건과 일치한다. 간염에 대한 진단 기준으로는 Bocquet 등⁹은 ALT > 80 U/L, 일본 연구자들은 ALT > 100 U/L를 제시하고 있다. 그러나 ALT > 80 U/L와 ALT > 100 U/L는 호산구 수치와 조합한 모든 경우에서 5% 미만의 양성예측도를 보여 DRESS 증후군을 검색하기 위한 조건으로는 부적절하였다. 진단 기준에서 제시된 수치와 DRESS 증후군의 선별을 돕기 위한 검색 조건의 수치와는 차이가 있었다.

이 연구에서는 호산구 수치와 ALT 수치를 조합하여 만든 18가지 검색 조건 중, ‘호산구 >10%와 ALT >300 U/L’ 검색 조건이 민감도는 다소 낮았으나(42.9%) 가장 높은 양성예측도(13.0%)로 DRESS 환자를 선별해낼 수 있어 임상에 적용하기에 가장 유용한 것으로 나타났다. 이 조건에 간호기록문을 검색 조건에 추가하면 양성예측도를 21.4%로 올릴 수 있어, DRESS 증후군을 비교적 쉽고 간단하게 선별할 수 있어(Fig. 1) 이러한 DRESS 증후군 검색 조건이 임상에서 DRESS 증후군의 진단을 보조하는 역할을 할 수 있

을 것으로 생각한다. 이러한 전자의무기록 실시간 모니터링은 DRESS 증후군 의심 환자의 조기 발견과 중재를 가능하게 하여 환자의 경과와 예후를 개선시키는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 기대한다.

이 연구에서 적용한 검색 조건은 DRESS 증후군의 내부 장기 침범이 간 침범으로 나타난 경우, 그 중에서도 ALT 상승을 초래한 경우만을 찾아낼 수 있다는 한계점을 가진다. 7명의 DRESS 증후군 환자 중 한 예에서는 간 침범이 나타났으나 그 소견이 ALT의 상승이 아닌 빌리루빈의 상승으로 나타났다. 일반적으로 DRESS 증후군에 의해서 간 침범이 발생한 경우, 빌리루빈의 상승을 동반하지 않고 아미노전이효소가 단독으로 상승하는 경우가 가장 흔하다.⁹ 그러나 DRESS 증후군에 의해 빌리루빈이 상승한 예 또한 여럿 보고된 바 있다.¹²⁻¹⁴ 해당 예의 환자에서는 총 빌리루빈 수치가 9.0 mg/dL까지 상승하여서 간 침범이 확인되었으나, ALT의 최고 수치는 53 U/L로 그 상승이 미미하여 본 연구의 검색 조건으로 검출되지 않았다.

이 연구에서는 7명의 DRESS 증후군 환자 모두 내부 장기 중 간의 침범 소견만을 보였으나, 이전의 보고에 의하면 DRESS 증후군의 75% 정도에서 간 침범의 소견을 보이고, 나머지에서는 신장, 폐, 그리고 심장 순서대로 침범 소견이 나타난다.^{15,16} 따라서 ALT 조건만으로는 간 침범을 보이지 않는 나머지 25%의 DRESS 증후군 환자는 선별해낼 수 없다는 제한점이 있다. 신장 침범의 경우 혈청 크레아티닌의 증가로 기준을 삼을 수 있으나, 신장 침범 소견을 보이는 사례의 다수가 이미 기저 신장기능이 손상되어 있기 때문에 기저치에 대한 상대적인 증가로 판단해야 하나 이는 기술적으로 보다 복잡한 과정을 필요로 하기 때문에 의료기관에 쉽게 적용하기 어렵다.¹⁰ 이밖에 폐 침범과 심장 침범의 경우 매우 드물고 검사실 결과로 판단하기 어렵다. 따라서 간을 제외한 다른 장기 침범의 경우 검사실 결과만으로는 찾아내는 데 한계가 있다.

간을 침범한 DRESS 증후군 환자에서도 민감도를 높이기 위해서는 검색 기간에 대한 추가적인 검토가 필요하다. DRESS 증후군에 의한 호산구 증가와 간수치 상승을 모두 보였으나, 호산구의 상승 시기와 간 수치의 상승 시기에 차이가 있어 검색 조건을 만족하지 않는 경우도 있었다. 전형적으로 혈청 IgG가 급격하게 감소하면서 DRESS 증후군이 발현되기 시작하는데, 피부발진이 나타난 이후 발열, 림프절 증대, 호산구 증가와 간 수치 상승 등의 임상적 징후는 시차를 두고 다양한 순서로 나타날 수 있다.^{17,18} 호산구 증가는 간 수치 상승에 선행하여 나타날 수 있으며, 간 수치가 정상 수준으로 회복된 이후 1-2주 지연되어 상승할 수도 있다.^{18,19} 알로푸리놀에 의해 DRESS 증후군이 발생한 한 예에서, 호산구의 수치가 6.2%까지 상승한 날 ALT는 21 IU/L로 정상이었으나, 8일 동안 ALT는 서서히 증가하여 301 IU/L까지 도달했으나 같은 날 호산구는 4%로 이미 감소해있어 검색 조건을 만족하지 못하였다. 따라서 호산구

수치와 ALT 수치 상승의 시기 차가 있음을 고려하여, 하루가 아닌 일정한 기간 내의 검사값을 반영하여 검색하는 것을 시도해볼 수 있겠다.

DRESS 증후군을 유발하는 원인 약물은 다양하나 알로푸리놀, 항경련제, 항생제가 가장 흔하다고 알려져 있으며,¹⁵ 알로푸리놀과 항경련제에 의한 DRESS 증후군이 전체의 절반이 넘는다는 보고도 있다.¹⁵ 보다 높은 양성예측도로 DRESS 증후군을 검출하기 위하여, DRESS 증후군의 흔한 원인 약제의 처방을 검색 조건으로 추가하는 것도 고려해볼 수 있겠다.

이 연구에서는 호산구 수치와 ALT 수치, 간호기록문을 활용한 DRESS 증후군 검출방법의 유용성을 확인했다. 그러나 단일 병원에서 1년 동안 수집된 혈액검사 결과를 바탕으로 수행되었다는 한계점을 지니며, 연구 대상에 포함된 DRESS 환자가 7명으로 적었기 때문에 검색 조건의 민감도에 대한 신뢰도도 떨어진다. 또 연구 기간 동안 약물과민반응 관련 진단명이 있는 환자 모두와 알레르기 내과 및 피부과에 의뢰된 사례 전수를 조사하였으나, 타 진료과에서 의뢰가 되지 않아 7명 이외의 다른 DRESS 환자가 누락되었을 가능성도 배제할 수는 없다. 연구 설계에 있어서도 대상 환자 전체에 대해 여러 검색 기준을 가지고 전향적으로 DRESS 발생 가능성을 검토한 것이 아닌 이미 진단받은 환자의 의무기록 탐색을 통해 귀납적으로 증명한 연구이므로, 결과에서 제시하는 검색 조건을 임상적으로 최적이라고 보기에는 부족한 부분이 있다. 그럼에도 이와 같은 선행연구를 통하여 대규모의 인력과 노력, 그리고 시간이 필요한 전향적 연구 전에 비교적 간단한 방법으로 그 가능성을 가늠하여 볼 수 있을 것이다. 아직 부족한 민감도 및 양성예측도 역시 이 연구 결과가 임상적으로 널리 사용되는 것에 제한점으로 작용하지만, 이는 후속 연구를 통해 보다 많은 수의 DRESS 환자를 포함하는 대규모 집단에서 저자들이 제시한 검색 조건에 약제 사용기록 및 생체지표 등 여러 다른 조건들을 더하여 검색 조건을 발전시킴으로 그 임상적 유용성을 더욱 향상시킬 수 있을 것이다. 나아가 이 연구가 향후 전자의무기록을 이용한 다양한 약물유해반응의 자동 선별 시스템을 개발하는 데 있어 선행연구로서 하나의 방법을 제시할 수 있기를 기대한다.

결론적으로 DRESS 증후군을 선별하기 위한 전자의무기록 검색 조건으로 호산구 상승과 ALT 증가의 조합을 활용해볼 수 있으며, 간호기록문의 피부 증상 기술 여부를 검색조건에 추가하면 양성예측도를 보다 향상시킬 수 있다.

REFERENCES

- Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am* 2010;94:645-64.
- Fiszenson-Albala F, Auzeir V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C,

- Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149:1018-22.
3. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinico-pathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1044-9.
4. Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume JC, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 2009;145:67-72.
5. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709.e1-9.
6. Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* 1950;242:897-8.
7. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:31-7.
8. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
9. 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;15:250-7.
10. 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;156:609-11.
11. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156:1083-4.
12. Choi HG, Byun J, Moon CH, Yoon JH, Yang KY, Park SC, et al. Allopurinol-induced DRESS syndrome mimicking biliary obstruction. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:71-5.
13. Iacob SA, Sotropa A. DRESS syndrome with hepatic involvement in a patient with depressive disorder. *Rom J Intern Med* 2014;52:163-6.
14. Droz N, Thiebaut M, Terrier B, Bérézné A, Sogni P, Beuvon F, et al. Severe cholestatic hepatitis revealing a DRESS syndrome. *Rev Med Interne* 2013;34:645-8.
15. Yang MS, Kang MG, Jung JW, Song WJ, Kang HR, Cho SH, et al. Clinical features and prognostic factors in severe cutaneous drug reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:346-54.
16. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693.e1-14.
17. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004;140:183-8.
18. Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:124-33.
19. Criado PR, Criado RF, Avancini JM, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012;87:435-49.