

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms 증후군의 임상 양상과 혈청 비타민 D 측정치 사이의 연관성

박미란, 남영희, 정일환, 이해원, 김용준, 박인철, 조덕송, 윤늘봄, 엄수정, 손춘희, 이수걸

동아대학교 의과대학 내과학교실

Relationships between serum vitamin D levels and clinical characteristics of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome

Mi-Ran Park, Young-Hee Nam, Il-Hwan Jeong, Hye-Won Lee, Yong-Jun Kim, In-Chul Park, Duk-Song Cho, Neul-Bom Yoon, Soo-Jung Um, Choon-Hee Son, Soo-Keol Lee

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Vitamin D deficiency (VDD) is widely spread and on the increase throughout the world. Although vitamin D is essential for skeletal mineralization, VDD or vitamin D insufficiency (VDI) has been associated with nonskeletal disorders including cardiovascular disease, cancer, allergic disease and skin disease. However, a few reports showed the association of vitamin D and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. Thereafter, we evaluated the association between vitamin D and DRESS syndrome.

Methods: We conducted a retrospective study on 45 patients with DRESS syndrome. Four hundred and ninety-eight healthy people who visited the health screening center were enrolled in the study as a control group. We investigated the clinical characteristics, the causative drugs and treatments in the patients with DRESS syndrome, and also analyzed the associations with serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D₃).

Results: Forty-four patients (97.8%) had low serum vitamin D levels; 21 patients were VDD (serum 25(OH)D₃ < 10 ng/mL), and 23 patients were VDI (serum 25(OH)D₃ 10 to 30 ng/mL). There were no significant differences in clinical parameters between two groups. Serum 25(OH)D₃ level of the study patients was significantly lower than that of the controls (12.3 ± 9.6 ng/mL vs. 17.3 ± 5.5 ng/mL, $P < 0.001$). Serum 25(OH)D₃ level showed a significant negative correlation with admission days ($r = -0.377$, $P = 0.011$).

Conclusion: The majority of the patients with DRESS syndrome showed low vitamin D levels. Serum 25(OH)D₃ was inversely correlated with admission days. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:144-150)

Keywords: Drug hypersensitivity, Vitamin D

서론

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군은 일정 기간 이상 지속적인 약물 투여에 의한 피부 발진, 발열 및 다발성 내부 장기 손상을 특징으로 한다. 이 질환은 1950년 Chaiken 등¹⁾에 의해 dilantin hypersensitivity syndrome으로 처음 기술되었고, 통일된 명칭과 진단 기준은 아직 확립되지 않은 상태

로, 약물 유도성 과민 반응 증후군(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) 등으로 불리기도 한다.²⁾

DRESS 증후군의 발생 빈도에 대한 정확한 보고는 없으며, 항경련제 또는 sulfonamides를 복용한 환자 1,000-10,000명 중 1명 발생하는 것으로 알려져 있다.³⁾ 이 질환은 원인 약물 복용 후 임상 양상이 나타나기까지 긴 잠복기를 가지며, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone 등 방향족 항경련제가 가장 흔한

Correspondence to: Soo-Keol Lee

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, 32 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-714, Korea

Tel: +82-51-240-2810, Fax: +82-51-242-5852, E-mail: skleeai@dau.ac.kr

• This work was supported by the Dong-A University research fund.

Received: January 1, 2013 Revised: February 12, 2013 Accepted: February 14, 2013

© 2013 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/3.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

원인 약물이다.⁴⁾ DRESS 증후군의 발생은 약물에 대한 지연형 과민 반응이 가장 중요한 기전으로 알려져 있으며, 유전적 소인이나 바이러스 등이 복합적으로 관여할 것으로 생각된다.^{5,6)} 일반적인 약진과는 달리 발열, 피부 발진, 림프절 종대, 호산구 증가증과 함께 전신적인 장기 손상을 나타내며, 사망률은 10%에 달하는 것으로 알려져 있다.^{4,7)} 치료법은 원인 약물을 찾아내어 투여를 중단하고, 대증적 치료를 하는 것이 우선시 되고 있지만, 장기 손상이 있을 경우에는 전신적 스테로이드 투여를 고려할 수 있다.

비타민 D는 골격, 무기질 항상성 유지에 중요한 호르몬으로 알려져 있다. 최근에는, 인체 내 다양한 조직과 세포에서 비타민 D가 관여하고 있다는 보고가 있어 비타민 D의 다양한 작용에 대한 연구가 진행되고 있다.⁸⁾ 이러한 연구 결과는 비타민 D가 뼈, 신장, 소장 외에 뼈나 무기질 항상성과는 관계없는 골격계 이외의 작용에도 관여하고 있을 가능성을 제시하였다.

최근 연구에서는 명백한 임상 증상이 없는 비타민 D 부족이 알레르기질환, 만성질환, 피부질환 등의 비골격계 질환과 연관있다는 보고가 있다.⁹⁻¹²⁾ 하지만, 피부 증상을 특징으로 하는 약물알레르기 반응인 DRESS 증후군과 비타민 D와의 연관성에 대한 연구는 매우 드물다.¹³⁾ 이에, 저자들은 DRESS 증후군의 임상적인 특징과 비타민 D와의 연관성을 조사하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2010년 10월부터 2012년 4월까지 동아대학교병원에 내원한 DRESS 증후군 환자 45명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. DRESS 증후군의 진단 기준은 1) 급성 피부 발진과 2) 특정한 약물 복용 후 38°C 이상의 발열이 있으면서, 3) 혈액학적 이상 소견(총 혈중 호산구 수가 백혈구의 10% 이상이거나 $>500/\mu\text{L}$ 의 호산구 증가증, 비정형 림프구 증가증, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증)이나, 4) 적어도 2 부위 이상의 림프절 종대 또는 간염, 신장염, 폐장염, 근염, 심장염, 췌장염, 갑상선염, 이외 다른 장기 손상을 적어도 하나 이상 포함하는 경우로 정의하였다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 또한 객관적인 진단 기준의 평가를 위해서 ResiSCAR scoring system을 사용하여서 분류하였다.¹⁷⁾

간 손상은 간효소 수치(aspartate transaminase, alanine transaminase)가 정상값보다 2배 이상 증가하고, 신장 손상은 혈뇨 또는 단백뇨 등의 요검사 이상 소견을 보이거나, 혈청 크레아티닌이 정상 수치보다 증가한 경우로 정의하였다. 또한 폐 손상은 흉부 방사선 소견이나, 흉부 전산 촬영에서 폐 침윤 소견이 있을 때, 근육 손상은 근육통이 있으면서, 심근 효소 수치(creatinine kinase, creatine kinase MB fraction)가 정상 수치보다 증가하였을 때, 심장 손상은 흉통 등이 있으면서, 심근 효소 수치가 정상 수치보다 증가하거나, 심전도상에서 ST 분절의 변화가 관찰될 때, 췌장 손상은 복부 통증이

있으면서, amylase, lipase가 정상의 3배 이상 증가하거나, 복부 전산 촬영이나 복부 초음파에서 췌장염 소견이 있을 때로 정의하였다.

혈청 25-hydroxyvitamin D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) 비교를 위한 대조군으로 2012년 5월부터 8월까지 동아대학교병원 건강검진센터에 방문한 건강한 사람 498명을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

임상 기록을 통하여 환자의 약물력, 나이, 성별, body mass index (BMI), 입원 기간, 임상 증상, 말초혈액검사 등을 조사하였다. 원인 약물은 약물력을 확인하여, 의심되는 약물을 중단 후에 피부 발진과 전신 증상이 호전되는 것으로 정의하였다. 환자들의 체혈은 DRESS 증후군 진단 즉시, 그리고 전신 스테로이드 사용 전에 시행하였다. 혈액학적 이상 및 장기 손상을 확인하기 위해 말초혈액검사, 간기능검사, 신기능검사, 요검사, 심전도, 흉부 방사선 사진 등을 시행하였다. 환자의 혈청으로 항핵항체검사(antinuclear antibodies), 항 DNA 항체(anti DNA antibodies), 단순 헤르페스 바이러스(herpes simplex virus), 거대 세포 바이러스(cytomegalovirus), 엡스타인 바 바이러스(Epstein-Barr virus) 등은 자가면역질환 또는 바이러스질환을 감별하기 위해서 시행하였다. 모든 환자는 다른 피부질환을 감별하기 위해서 피부과와 협진하였다. 환자의 혈청으로 LIAISON 25 OH Vitamin D assay (DiaSorin Inc., Saluggia, Italy)를 이용하여 화학발광면역검사법(chemiluminescence immunoassay)으로 혈청 25-dihydroxyvitamin D ($25(\text{OH})\text{D}_3$)를 측정하였다.¹⁸⁾ 비타민 D 결핍(vitamin D deficiency)은 혈청 $25(\text{OH})\text{D}_3 < 10 \text{ ng/mL}$, 비타민 D 부족(vitamin D insufficiency)은 혈청 $25(\text{OH})\text{D}_3 10-30 \text{ ng/mL}$ 로 정의하였다.¹⁹⁾

의심 약물은 확인 즉시 투약을 중단하였다. 단순 피부 발진, 혹은 발열, 전신 증상이 심하지 않은 경우는 국소적 스테로이드 연고와 경구 항히스타민제로 대증적 치료를 하였다. 장기 손상의 증거가 있거나, 대증적 치료를 하여도 임상적으로 악화 소견을 보이는 경우에는 prednisolone 0.5-1.0 mg/kg를 환자의 중증도에 따라서 사용하였다. 감염질환이 동반되어 있거나, 전신적 스테로이드의 금기인 환자에서는 대증적 치료를 시행하였다.

3. 통계학적 분석

모든 통계 분석은 SPSS ver. 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 두 군 간의 불연속변수 비교는 chi-square 검사를 이용하였고, 연속변수 비교는 Mann-Whitney 검사를 이용하였다. DRESS 증후군과 비타민 D와의 연관성을 확인하기 위해 Spearman's rho correlation을 이용하여 혈청 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 와 입원 기간, 잠복기, 혈중 호산구 수, 전신 스테로이드 사용, ResiSCAR scoring system 등과의 상관관계를 확인하였다. $P < 0.05$ 인 경우 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특징

DRESS 증후군 45명의 평균 연령은 57.0 ± 17.0 세였다. 남자 20예(44.4%), 여자 25예(55.6%)였다(Table 1). 대조군 498명은 특이 질환 및 약물알레르기가 없었으며, 평균 나이는 39.9 ± 7.7 세, 남자 483명(97%)로 DRESS 증후군 환자군과 비교하였을 때 통계적으로 의미 있게 남자 비율이 높았다($P < 0.001$).

ResiSCAR scoring system 으로 분류하였을 때, 'no' case 0예(0%), 'possible' case 24예(53.3%), 'probable' case 17예(37.8%), 'definite' case 4예(8.9%)였다. DRESS 증후군의 발병 시기는 봄(3-5월) 14예(30.4%), 여름(6-8월) 9예(19.6%), 가을(9-11월) 12예(26.1%), 겨울(12-2월) 10예(21.7%)였다.

원인 약제는 항생제(20예, 44.4%)가 가장 많았고, 항경련제(7예, 15.6%), 2가지 이상의 약제가 의심되는 경우(6예, 13.3%), 항결핵제(4예, 8.9%), 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs; 4예, 8.9%), 원인을 알 수 없는 경우(2예, 4.4%), 약초(1예, 2.2%), 신경통 치료제(1예, 2.2%) 순이었다. 2개 이상의 약제가 의심되는 경우 6예는 항생제 5예, NSAIDs 4예, 항경련제 3예였다(Fig. 1).

평균 입원 기간은 36.5 ± 36.5 일이었고, 입원 기간은 5일에서 198

Table 1. Clinical characteristics of the study subjects

Characteristic	Value
Male sex	20 (44.4)
Age (yr)	57.0 ± 17.0 (23-84)
Admission (day)	36.6 ± 36.5 (5-198)
Incubation (day)	24.7 ± 18.4 (3-86)
Resolution (day)	22.1 ± 19.2 (3-88)
Hematology abnormality	34 (75.6)
Eosinophils (/ μ L)	$2,488.0 \pm 3,567.5$ (11-17493)
Eosinophilia	26 (57.8)
Atypical lymphocytosis	10 (22.2)
Thrombocytopenia	10 (22.2)
Enlarged lymph nodes	6 (13.3)
Organ involvement	
Liver	26 (57.8)
Kidney	7 (15.6)
Lung	2 (4.4)
Muscle/heart	4 (8.9)
Pancreas	1 (2.2)
Systemic corticosteroids use	9 (20.0)
Recurrence	2 (4.4)
25(OH)D ₃ (ng/mL)	12.3 ± 9.6 (4-66)
Total immunoglobulin E (kU/L)	$605.7 \pm 1,132.2$ (7-5,000)

Values are presented as number (%) or mean \pm standard deviation (range). 25(OH)D₃, 25-hydroxyvitamin D.

일이었다. 임상 양상은 약물 복용으로부터 24.7 ± 18.4 일에 발생하였고, 잠복기는 3일에서 86일로 다양하였다(Table 1).

이학적 검사상 모든 환자에서 피부 발진과 발열(45예, 100%)이 동반되었고, 림프절 종대는 6예(13.3%)에서 보였다. 평균 혈청 총 IgE는 605.7 ± 1132.2 kU/L였고, 평균 혈중 호산구 수는 $2,488.0 \pm 3,567.5/\mu$ L이었다. 혈액학적 이상 소견은 34예(75.6%)에서 관찰되었고, 호산구 증가증 26예(57.8%), 비정형 림프구 증가증 10예(22.2%), 혈소판 감소증 10예(22.2%)가 관찰되었다. 모든 환자에서 최소한 한가지 이상의 내부 장기 손상이 관찰되었다. 가장 흔한 장기 손상은 간(26예, 57.8%)이었고, 다음으로 신장(7예, 15.6%), 근육/심장(4예, 8.9%), 폐(2예, 4.4%), 췌장(1예, 2.2%)의 순이었다(Table 1).

모든 환자들은 원인 약물 확인 후 즉시 투약을 중단하였다. 36예(80.0%)에서 보존적 치료를 시행하였고, 9예(20.0%)에서 전신적 스테로이드를 사용하였으며, 이 중 2예(4.4%)에서 전신 스테로이드와 함께 면역 글로블린을 사용하였다. 치료 후 평균 회복일은 22.1 ± 19.2 일이었다. 재발은 2예(4.4%)에서 관찰되었고, 모두 남자였으며, 원인 약물은 항경련제로 간 손상을 동반하고 있었다. 45명의 DRESS 환자 중 사망한 예는 없었다.

2. 혈청 25(OH)D₃와 DRESS 증후군의 연관성

DRESS 증후군 45명의 혈청 25(OH)D₃는 평균 12.3 ± 9.6 ng/mL, 대조군은 평균 17.3 ± 5.5 ng/mL으로 환자군이 통계학적으로 의미 있게 낮았고($P < 0.001$), 이는 비타민 D 생성과 관련 있는 성별, 나이, BMI를 보정하여 비교하여도 통계학적으로 의미 있게 낮았다($P < 0.001$).

비타민 D 결핍(I군)은 21예(46.7%), 비타민 D 부족(II군)은 23예(51.1%)였다. 1명은 정상 범위의 비타민 D 수치를 보였고(65.7 ng/mL), 항결핵제를 복용한 환자였다. I군과 II군에서 나이, 성별, 잠복

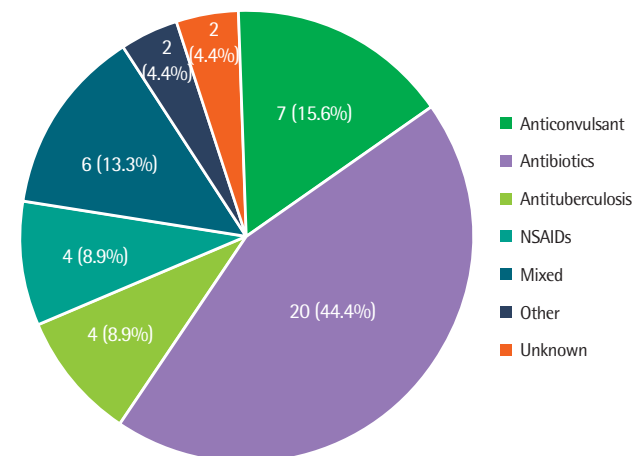


Fig. 1. The frequency of causative drugs. NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Mixed, the combination of two or more drugs; Other, drugs not described above; Unknown, drugs not identified.

Table 2. Comparison of clinical parameters according to serum levels of 25-hydroxyvitamin D

Characteristic	Vitamin D deficiency* (n = 21)	Vitamin D insufficiency† (n = 23)	P-value
Male sex	7 (33.3)	13 (56.5)	0.143
Age (yr)	55.4 ± 16.3	57.9 ± 18.1	0.503
Admission (day)	50.4 ± 46.6	24.8 ± 18.6	0.036
Incubation (day)	21.2 ± 13.4	27.8 ± 22.3	0.496
Resolution (day)	25.8 ± 21.7	19.1 ± 16.9	0.417
Hematology abnormality	17 (81.0)	16 (69.6)	0.494
Eosinophils (/μL)	2,144.6 ± 3,957.9	2,279.7 ± 3,336.8	0.707
Enlarged lymph nodes	4 (19.0)	2 (8.7)	0.403
Atypical lymphocytosis	6 (28.6)	4 (17.4)	0.481
Thrombocytopenia	6 (28.6)	4 (17.4)	0.481
Organ involvement			
Liver	14 (66.7)	11 (47.8)	0.239
Kidney	3 (14.3)	4 (17.4)	>0.900
Lung	1 (4.8)	1 (4.3)	>0.900
Muscle/heart	0 (0)	4 (17.4)	0.109
Systemic corticosteroids use	7 (33.3)	2 (8.7)	0.064
Recurrence	1 (4.8)	1 (4.3)	>0.900
25(OH)D ₃ (ng/mL)	7.0 ± 1.7	14.9 ± 4.1	<0.050
Total immunoglobulin E (kU/L)	532.7 ± 792.8	666.6 ± 1,373.6	0.741

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

25(OH)D₃, 25-hydroxyvitamin D.

*Serum 25(OH)D₃ < 10 ng/mL. †Serum 25(OH)D₃, 10–30 ng/mL.

기, 장기 침범 여부는 두 군 간의 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었다(Table 2). I군의 원인 약물은 항생제 11예(52.4%), 항경련제 5예(23.8%), 2가지 이상의 약물이 의심되는 경우 2예(9.5%), 항결핵제 1예(4.8%), 원인을 알 수 없는 경우 1예(4.8%), 약초 1예(4.8%)였다. II군의 원인 약물은 항생제 9예(39.1%), NSAIDs 4예(17.4%), 2가지 이상의 약물이 의심되는 경우 4예(17.4%), 항경련제 2예(8.7%), 항결핵제 2예(8.7%), 원인을 알 수 없는 경우 1예(4.3%), 신경통 치료제 1예(2.2%)였으며, 원인 약물은 두 군 간에 의미 있는 차이가 없었다($P = 0.151$) (Fig. 2). 평균 입원일은 I군 50.4 ± 46.6일, II군 24.8 ± 18.6일이었다. I군은 대증적 치료 14예(66.7%), 전신 스테로이드 사용은 7예(33.3%), 그 중 2예(9.5%)에서 전신 스테로이드와 면역 글로불린을 함께 사용하였다. II군은 대증적 치료 21예(91.3%), 전신 스테로이드 사용은 2예(8.7%)였다.

DRESS 증후군과 비타민 D와의 연관성을 확인하기 위해 혈청 25(OH)D₃와 입원 기간, 잠복기, 혈중 호산구 수, 전신 스테로이드 사용, ResiSCAR scoring system 등과의 상관관계를 분석해 보았다. 잠복기, 재발 여부, 혈중 호산구 수, 전신 스테로이드 사용, ResiSCAR scoring system과는 혈청 25(OH)D₃와 통계적으로 유의한 상관관계가 없었지만, 입원 기간은 혈청 25(OH)D₃와 유의한 음의 상관관계를 보였다($r = -0.377$, $P = 0.011$).

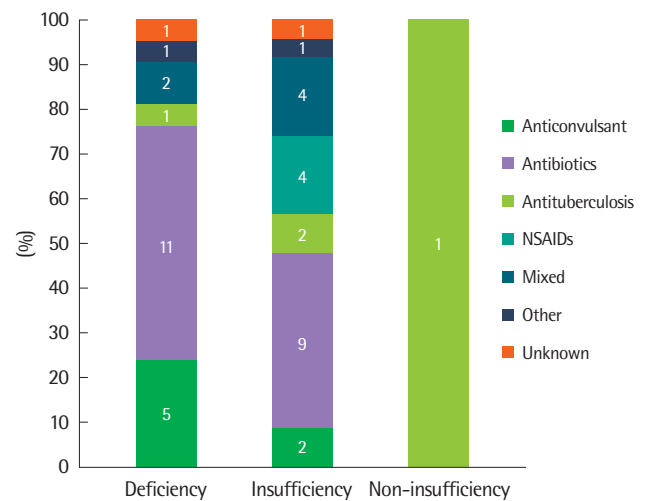


Fig. 2. The frequency of causative drugs according to the serum levels of 25-hydroxyvitamin D. Deficiency, subjects with serum 25-hydroxyvitamin D level < 10 ng/mL; Insufficiency, subjects with serum 25-hydroxyvitamin D level between 10 and 30 ng/mL; Noninsufficiency, subjects with serum 25-hydroxyvitamin D level > 30 ng/mL; Unknown, drugs not identified; Others, drugs not described above; Mixed, the combination of two or more drugs; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

고 찰

DRESS 증후군의 원인 약물은 다양하며, 항경련제, 항생제가 가장 흔한 약물로 알려져 있다. 본 연구에서 DRESS 증후군의 원인 약물은 항생제(20예, 44.4%)가 가장 흔하였고, 다음으로 항경련제(7예, 15.6%) 순이었으며, 이전 연구에 비해 원인 약물로 항생제가 가장 흔한 것은, 우리나라에서 항생제 처방이 상대적으로 많기 때문으로 생각된다.

DRESS 증후군은 대개 약물 투여 후 약 2주에서 6주경에 발생한다.⁵⁾ 본 연구에서 평균 잠복 기간은 24.7 ± 18.4일로 이전 보고와 유사하였고, 약물 투여 86일 이후에 증상이 나타난 경우도 있었다. 그러므로 DRESS 증후군을 진단할 때 최근 3개월 이내 복용한 약물에 대한 자세한 병력 청취와 임상 양상 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

임상 양상은 매우 다양하게 나타날 수 있으며 초기 증상으로는 피부 발진과 발열이 가장 흔하게 나타난다.^{4,7)} 내부 장기 손상은 주요 사망 원인인 간 손상(94%)이 주로 나타나고, 다른 장기의 손상은 드물지만, 신장(8%), 폐(5%), 심장(2%), 뇌(2%) 등의 손상을 보이는 경우도 있다. 호산구 증가증(66%)을 비롯한 혈액학적 이상 등도 흔히 나타난다.^{20,21)} 본 연구에서는 모든 환자에서 적어도 하나의 내부 장기 손상이 관찰되었고, 간 손상 26예(57.8%)으로 이전 보고보다 적게 관찰되었다. 또한 혈액학적 이상 소견이 34예(75.6%), 이 중 호산구 증가증 26예(57.8%)가 관찰되어 이전 보고와 유사하였다.

치료로는 원인 약물의 즉각적인 투여 중지가 가장 중요하다. 심

각한 장기 손상이 있거나, 생명에 위협이 있을 때 전신적 스테로이드를 사용할 수 있고, 그 외에도 cyclosporine, 면역 글로블린 및 혈장 교환술을 시도해 볼 수도 있다.^{22,23} 본 연구에서는 80% (36명)의 환자가 대중적인 치료로 완전히 회복되었고, 20% (9명)에서만 전신적 스테로이드를 사용하였다. DRESS 증후군은 일반적으로 원인 약제 중단 후 수일 내에 증상의 호전을 보이나, 일부는 증상이 지속되거나 수 주 또는 수 개월 후 재발하는 경우도 있어 추가적인 경과 관찰이 필요하다. 사망률은 10%로 보고되고 있지만, 본 연구에서 사망자는 없었다. 본 연구에서 이전 연구와 비교하였을 때,²¹ 전신적 스테로이드 사용률(78% vs. 20%)과 사망률(10% vs. 0%)이 낮은 점은 이전 연구들과의 직접적인 중증도를 비교할 수는 없지만, 본 연구의 한계점이라 할 수 있다.

DRESS 증후군의 병태 생태는 완전히 밝혀지지 않았지만, T세포가 관여하는 지연형 약물알레르기 반응이 가장 중요한 발생 기전으로 알려져 있다.²⁴ 약물에 의해 활성화된 T 세포는 interleukin (IL)-5 등을 분비하여 호산구를 활성화시키거나, T 세포가 직접적으로 조직 내 염증 반응을 유발함으로써 다른 장기에 독성 효과를 나타내고, 다양한 임상 양상을 나타낸다.

최근에는, 비타민 D가 DRESS 증후군의 병태 생리에 관여한다는 보고가 있다.¹³ 일반적으로, 비타민 D는 뼈의 성장과 유지, 무기질의 항상성을 유지하는데 중요한 호르몬으로 알려져 있다. 비타민 D는 대부분 피부에서 합성되거나(90%), 일부 음식을 통해서 섭취된다(10%).¹⁰ 비타민 D는 혈액에서 비타민 D 결합 단백질과 결합하여 순환하다 지방 조직에 저장되거나, 간을 거치면서 25(OH)D₃로 전환되는데, 25(OH)D₃는 비타민 D의 총체적인 상태를 가장 잘 나타내는 것으로 알려져 있다.²⁵ 25(OH)D₃는 신장을 거치면서 활성형 비타민 1, 25(OH)D₃로 전환되고, 표적기관에서 비타민 D 수용체와 결합함으로써 작용하게 된다.²⁶ 최근에는 뼈나 신장, 소장, 부갑상선 외에도 인체 내 다양한 조직과 세포에서 비타민 D 수용체 뿐 아니라, 비타민 D를 활성형으로 전환하는데 필요한 1 α -수산화효소(1 α -hydroxylase)가 발현되는 것이 알려지면서, 비타민 D의 골격계 이외의 다양한 작용에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.⁸ 비타민 D의 피부 내 생합성은 피부의 멜라닌 양, 나이, 인체 내 지방의 양, 위도, 계절, 야외 활동 시간, 자외선 차단제 사용 유무 등에 의해 영향을 받는다.²⁷ 고령, 여성, 높은 위도, 겨울, 어두운 피부색, 적은 햇빛 노출, 비타민 D 섭취 부족은 비타민 D 부족 위험 인자로 알려져 있다.²⁸

비타민 D 결핍과 부족은 우리나라뿐만 아니라 전세계적으로 심각한 건강 문제로 인식되고 있다. National Health and Nutrition Examination Survey 자료에 따르면, 1988-1994년도에 비해 2001-2004년도 미국 성인의 평균 혈청 25(OH)D₃ 농도는 6 ng/mL가 떨어진 24 ng/mL로 23%만이 적정 수준인 30 ng/mL 이상을 유지하는 것으로 나타났고, 이전에 시행되었던 다양한 코호트 연구에서

도 대상자의 52-77%가 비타민 D 부족이나 결핍에 해당하는 것으로 나타났다.^{25,29} 우리나라는 2008년 국민건강영양조사에서 비타민 D 부족이 48.2%, 결핍은 7.9%를 보였다.³⁰ 최근 연구에서는 뚜렷한 임상 증상이 없는 비타민 D 부족이 천식, 아토피 피부염 등과 같은 알레르기질환뿐만 아니라, 당뇨병, 암, 심혈관질환, 호흡기질환 등의 만성질환과 가려움, 발진 및 두드러기 혈관 부종과 같은 피부질환 등의 비골격계질환과 연관이 있다는 보고가 있다.⁹⁻¹² 비타민 D는 혈중에서 대식 세포, 수지상 세포 등의 면역 세포 내로 이동하여 25(OH)D₃의 hydroxylation을 통해 면역 기능에 관여한다.³¹ 세포 내에서 활성화된 1, 25(OH)D₃는 세포 내의 비타민 D 수용체와 결합하여 선천 면역, 후천 면역에 관여하게 된다. 선천 면역의 경우, 항균 펩타이드(antimicrobial peptide)의 형성을 유도하는 것으로 알려져 있는데, 세균 감염 시 대식 세포 내에서 25(OH)D₃가 1, 25(OH)D₃로 바뀌고 활성화된 1, 25(OH)D₃는 항균 펩타이드가 코딩(coding)된 세포 내의 유전자를 활성화시켜 cathelicidin을 생성하게 된다.³² 비타민 D가 부족하게 되면 cathelicidin이 감소하여 아토피 피부염이 발생한다는 연구가 있다.⁹ 또한 비타민 D는 junction 유전자를 활성화시켜 인체 내 생체 장벽을 강화시킨다.³³ 비타민 D는 T 세포의 활성화 과정에 직접 영향을 미치거나, 항원 제시 세포(antigen presenting cell)의 기능에 영향을 미쳐 후천 면역 반응을 조절한다. 이처럼 면역 작용에 관여하는 비타민 D가 부족하면 면역 기능이 떨어져서 호흡기 감염이 유발되고, 이것이 천식 발작의 원인으로 작용할 수 있다.¹⁰ 또한, 가려움, 발진 및 두드러기 혈관 부종과 같은 피부질환의 환자에 비타민 D를 보충하였을 때 증상이 회복되었다는 보고가 있다.¹¹ 하지만, 피부 증상을 특징으로 하는 약물 알레르기반응인 DRESS 증후군과 비타민 D와의 연관성에 대한 연구는 전 세계적으로 매우 드물다.¹³ 이에 본 연구에서는 혈청 25(OH)D₃를 측정하여, DRESS 증후군과 비타민 D와의 연관성을 조사하였다. 본 연구에서 45명의 DRESS 증후군 환자 중 44명(97.8%)이 비타민 D 부족 혹은 결핍을 보였다. 비타민 D 부족에 영향을 미치는 것으로 알려진, 나이, 성별, BMI를 보정하여도 대조군에 비해서 DRESS 증후군 환자에서 통계적으로 의미 있게 낮은 혈청 25(OH)D₃가 관찰되었다. DRESS 증후군은 약물 또는 대사물에 의해서 특정한 T 세포가 활성화 되는 것이 주요 병인기전으로 알려져 있다. Interferon (IFN)-gamma에 의해서 활성화된 Th1 세포는 대식세포를 활성화시키는 한편, tumor necrosis factor가 증가하여 조직 손상에 영향을 미침으로써 DRESS 증후군 발생에 관여하게 된다.^{34,35} 비타민 D는 IL-2, IL-4, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, IFN-gamma 등과 같은 사이토카인을 억제시켜서, 대식세포를 활성화시키는 Th1 세포의 증식을 억제하여 항원제시나 T세포의 동원과 증식은 억제하는 반면, Th2 세포의 증식을 촉진시킴으로써 항염 작용을 한다.³⁶⁻³⁸ 또한 비타민 D는 피부 T 세포 침윤에 중요한 역할을 하는 피부 림프구 관련 항원(cutaneous

lymphocyte-associated antigen)의 발현을 억제하여 피부 침윤을 억제한다.^{39,40)} 결국 비타민 D가 부족할 경우, Th1 세포와 대식 세포가 활성화되고, 피부 림프구 관련 항원 발현으로 피부 침윤이 야기되어 DRESS 증후군의 발생과 관련이 있을 것으로 생각된다. 하지만, 비타민 D의 부족은 감염, 결핵 등과 같은 DRESS 증후군의 기저 질환, 혹은 리팜핀과 항경련제 등과 같은 비타민의 체내 제거율을 증가시키는 약물의 복용, 입원 기간의 증가로 야기되었을 가능성도 있을 것으로 생각된다. 따라서 향후 비타민 D 부족에 관련된 혼란 변수를 고려한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 비타민 D 결핍군이 비타민 D 부족군에 비해서 입원 기간이 통계적으로 의미 있게 길었고, 혈청 25(OH)D₃가 낮을수록 입원 기간이 긴 것을 확인하였다. 이를 통해 비타민 D 부족 또는 결핍이 DRESS 증후군에서 흔하며, 또한 질병의 중증도와 관련이 있을 것이라 예측할 수 있다. 본 연구는 비타민 D와 DRESS 증후군과의 연관성에 대한 연구로서 국내에서 처음으로 시행되었다는 의의가 있다. 더불어 이는 DRESS 증후군의 병인 연구에 추가적인 정보로 활용될 것으로 생각된다. 하지만 입원 기간은 동반 질환의 중증도, 수술이나 시술 후의 합병증, 원내 감염, 재활 치료 등의 여러 요인들에 의해서 영향을 받을 수 있어 DRESS 증후군의 경과를 판단하는 데에는 한계점이 있다. 또한 본 연구는 단일 기관에서 45명만을 대상으로 시행한 연구라는 한계점도 가진다. 따라서 향후 DRESS 증후군에서 비타민 D 이외에 입원 기간에 영향을 줄 수 있는 여러 요인들을 고려한 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각하며, 동시에 DRESS 증후군의 병인과 비타민 D와의 연관성에 관한 대규모 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 1991;91:631-4.
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
5. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:317-23.
6. 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.
7. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:561-72.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
9. Seuring DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:397-409.
10. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012;67:10-7.
11. Goetz DW. Vitamin D treatment of idiopathic itch, rash, and urticaria/angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:158-60.
12. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm* 2011;86:23-62.
13. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:131-40.
14. 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.
15. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:123-9.
16. Arellano F, Sacristán JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:337-43.
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;156:609-11.
18. Ersfeld DL, Rao DS, Body JJ, Sackrisson JL Jr, Miller AB, Parikh N, et al. Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. *Clin Biochem* 2004;37:867-74.
19. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364:248-54.
20. 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.
21. 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.
22. Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 2005;209:165-7.
23. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol* 2005;64:155-8.
24. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions: new concepts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:989-99.
25. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
26. Wolff AE, Jones AN, Hansen KE. Vitamin D and musculoskeletal health. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:580-8.
27. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:693-702.
28. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678S-1688S.
29. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009;169:626-32.
30. Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM, et al. Vitamin D insufficiency in Korea--a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:643-51.
31. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vita-

- min D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:437-41.
32. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:80-90.
33. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:96-108.
34. Nishio D, Izu K, Kabashima K, Tokura Y. T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions. *J Dermatol Sci* 2007;48:25-33.
35. Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK. TNF α promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients. *Neurology* 2001;56:890-6.
36. Iho S, Kura F, Sugiyama H, Takahashi T, Hoshino T. The role of monocytes in the suppression of PHA-induced proliferation and IL 2 production of human mononuclear cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Immunol Lett* 1985;11:331-6.
37. Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:3385-9.
38. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4⁺ T cells. *J Immunol* 2002;168:1181-9.
39. Yamanaka K, Dimitroff CJ, Fuhlbrigge RC, Kakeda M, Kurokawa I, Mizutani H, et al. Vitamins A and D are potent inhibitors of cutaneous lymphocyte-associated antigen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:148-57.e3.
40. Yamanaka KI, Kakeda M, Kitagawa H, Tsuda K, Akeda T, Kurokawa I, et al. 1,24-Dihydroxyvitamin D₃ (tacalcitol) prevents skin T-cell infiltration. *Br J Dermatol* 2010;162:1206-15.