

1차 및 2차 항결핵제에 의한 DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptom) 증후군 1예와 문헌 고찰

황영훈,¹ 장동연,¹ 강성윤,^{2,3} 손경희,^{2,3} 강동윤,⁴ 이창훈,² 강혜련^{2,3,4}

¹서울대학교 의학대학원, ²서울대학교 의과대학 내과학교실, ³서울대학교 의학연구원 알레르기 및 임상면역학연구소, ⁴서울대학교병원 지역약품안전센터

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptom) syndrome caused by both first-line and second-line antitubercular medications: A case report with a brief literature review

Young-Hoon Hwang,¹ Dong Yeon Jang,¹ Sung Yoon Kang,^{2,3} Kyung-Hee Sohn,^{2,3} Dong Yoon Kang,⁴ Chang Hoon Lee,² Hye-Ryun Kang^{2,3,4}

¹School of Medicine, Seoul National University, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul; ³Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul; ⁴Regional Pharmacovigilance Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome is a rare but potentially fatal drug-induced systemic hypersensitivity response characterized by erythematous eruption, fever, leukocytosis with eosinophilia, and internal organ involvement. Antitubercular agents are potential causative agents for DRESS syndrome but difficult to verify as a culprit drug, since antitubercular agents are coadministered as a combination regimen. A 42-year-old female with endobronchial tuberculosis was diagnosed with DRESS syndrome after 4-week treatment of isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide with prednisolone 50 mg. All the antitubercular agents were stopped and replaced with levofloxacin, cycloserine, p-aminosalicylic acid, and kanamycin. However, severe exacerbation of DRESS syndrome compelled the patient to discontinue the administration of the second-line antitubercular agents. Two months later, the patient underwent a patch test for all the antitubercular agents which had been used, and the results showed positivity to isoniazid and cycloserine. We report a rare case of DRESS syndrome that reacted to cycloserine as well as isoniazid. Development of coreactivity to other drugs should be differentiated with a flare-up reaction in the management of DRESS syndrome. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:111-116)

Keywords: Drug hypersensitivity syndrome; Antitubercular agents; Patch tests

서론

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군은 드물지만 심각한 지연형 약물 과민반응으로, 약물 투여 시작 2-8주에 나타나는 피부 발진, 호산구증가증, 발열, 림프절병증 및 여러 내부 장기 침범을 특징으로 하며, 사망률이 10%에 달한다.¹ DRESS 증후군은 원인 약물을 중단하는 것만으로

는 호전되지 않고 장기 침범 소견이 악화될 수 있기 때문에 고용량 전신 스테로이드 투여를 필요로 하는 경우가 많다. DRESS 증후군은 스테로이드 치료에 잘 반응하지만, 용량을 점진적으로 줄이는 과정에서 DRESS 증후군의 증상이 다시 악화 경과를 보일 수 있다.

DRESS 증후군을 유발하는 약물은 다양한데, 항결핵제에 의한 DRESS 증후군 사례들도 보고되고 있다.²⁻²¹ DRESS 증후군은 중증 경과를 보이므로 일단 진단되면 원인 약물을 즉각적으로 중단해야

Correspondence to: Hye-Ryun Kang  <http://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 operation of the regional pharmacovigilance center in 2016.

Received: August 3, 2016 Revised: October 18, 2016 Accepted: October 25, 2016

© 2017 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/>).

하지만 결핵 환자는 동시에 여러 가지 항결핵제를 복용하기 때문에 항결핵제 투여 중 발생한 DRESS 증후군의 경우 원인 약물을 파악하기 어렵다. 따라서 1차 약제를 투여하고 있었다면, 이전에 쓰지 않은 2차 약제로 모두 변경하는 것이 안전한 선택이다.

저자들은 기관지결핵에 대해 투여한 1차 항결핵제 치료 중 발생한 DRESS 증후군 사례에서 1차 항결핵제를 모두 중단한 후 이전에 한번도 쓰지 않은 2차 항결핵제로 변경하였으나 2차 항결핵제 또한 DRESS 증후군의 경과를 악화시켜 투약을 중단하였고, 이후 첩포 검사로 1, 2차 약제 중 isoniazid와 cycloserine 모두에 감작된 상태를 확인하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자: 42세 여자

주소: 2차 항결핵제 복용 1개월 후 발생한 피부 발진

현병력: 2달 전 기관지결핵에 대해 1차 항결핵제(isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide)와 함께 스테로이드(prednisolone 50 mg/day) 투여를 시작하였고, 스테로이드 투여에 의한 감염 예방 목적에서 sulfamethoxazole-trimethoprim을 투여하였다. 임상시험에 참여하게 되어 1차 항결핵제 투여 1주일 후 ethambutol을 중단하였고, linezolid를 4주간 투여하였다. 1차 항결핵제 투여 시작 1개월 만에 피부 발진, 고열, 간효소 수치 상승 및 호산구 증가를 보여 DRESS 증후군으로 진단되었다(Fig. 1). 이에 투여하던 약제를 모두 중단하였고, 스테로이드를 methylprednisolone 80 mg/day로 증량한 후 피부발진, 고열, 간효소 수치 상승 및 호산구 증가 소견이 점차 호전되어 2차 항결핵제인 levofloxacin 750 mg/day, cycloserine 500 mg/day, p-aminosalicylic acid (PAS) 3 g/day, kanamycin 1 g/day를 개시하였다. 이후 스테로이드는 순차적으로 서서히 감량을 진행하였다. 2차 항결핵제 투여 시작 38일 쯤(Fig. 1; day 82)에 1차 항결핵제 투여 이후 발생한 것과 유사한 양상의 심한 안면 발적

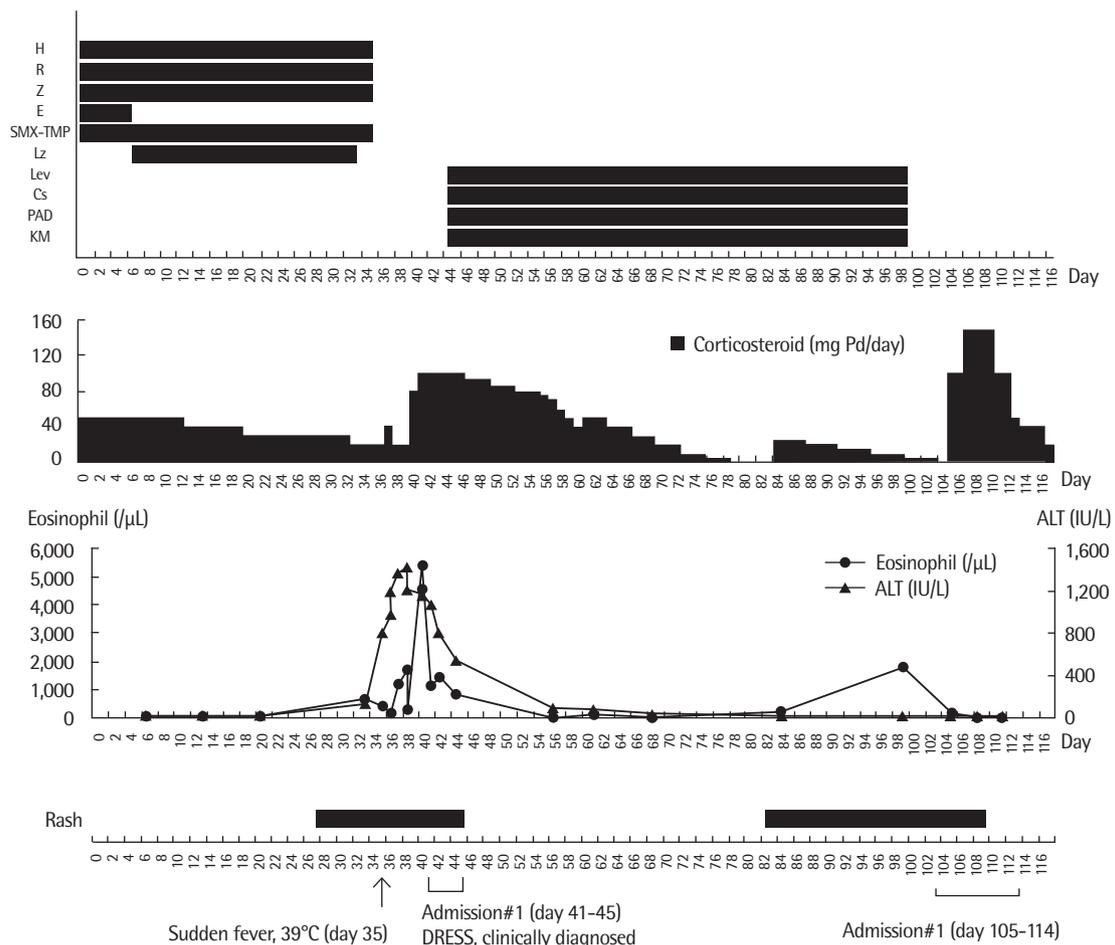


Fig. 1. Summary of clinical course. Clinical course of the patient from initial administration of first-line antitubercular medication (day 0). H, isoniazid; R, rifampin; Z, pyrazinamide; E, ethambutol; Lz, linezolid; SMX-TMP, sulfamethoxazole-trimethoprim; Lev, levofloxacin; CS, cycloserine; PAS, p-aminosalicylic acid; KM, kanamycin; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; ALT, alanine aminotransferase.

및 부종, 말초 호산구 증가 소견이 나타났다. 이에 스테로이드 감량에 따른 악화를 의심하여 methylprednisolone 56 mg/day로 다시 증량하였으나 피부발진이 전신으로 퍼지고 호산구 증가가 지속되어 입원하였다.

과거력: 특이 사항 없음.

가족력: 특이 사항 없음.

신체검진: 생체활력징후는 안정적이며 발열은 없었다. 전신의 발적과 반점구진발진이 관찰되었다.

검사 소견: 입원 전 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 $12.750 \times 10^9/L$ (호산구 14%), 혈색소 12.4 g/dL, 혈소판 $218 \times 10^9/L$, 아스파르테이트아미노전이효소 29 IU/L, 알라닌아미노전이효소 14 IU/L, 혈액요소질소 9 mg/dL, 크레아티닌 0.79 mg/dL, 혈당 83 mg/dL였다.

경과 및 치료: 입원 후 항결핵치료 중단과 함께 methylprednisolone를 80 mg/day로 증량한 후 증상 및 검사 이상 소견의 호전을 보여 10일 후에 퇴원하였다. 기관지결핵에 대해 객담 항산염색 결과가 음전되었고, 기관지내시경에서 기관지 내 병변이 관찰되지 않아 항결핵제는 잠정적으로 중단하였다. 퇴원 2개월 후 1차 및 2차 항결핵요법에 사용한 약물(isoniazid, rifampin, pyridoxine, PAS, kanamycin, linezolid, cycloserine, levofloxacin, pyrazinamide, ethambutol)과 sulfamethoxazole-trimethoprim에 대한 철폐검사를 시

행하였다. 철폐검사 48시간 경과 후 isoniazid, cycloserine에 대해 발적과 함께 다수의 구진이 확인되었고, 철폐 제거 24시간 후에도 이러한 반응이 지속되어 강양성으로 판정하였다(Fig. 2). 철폐검사를 통해 1차 항결핵제인 isoniazid와 2차 항결핵제인 cycloserine 두 가지 모두에 대해 감작 되었음을 확인하였으며, 두 번째 증상 악화가 단순히 스테로이드 감량에 의한 악화가 아니라 2차 항결핵제에 의한 과민반응으로 DRESS 증후군이 악화되었을 가능성을 시사하였다.

고찰

결핵의 치료는 여러 종류의 항결핵제를 장기간 복용하는 것으로, 효과가 좋고 약물유해반응의 가능성이 적은 1차 항결핵제를 초치료에 이용하며, 초치료에 실패한 경우 2차 항결핵제를 이용한다. 결핵 치료의 주된 실패 원인은 결핵균의 약제내성 획득이기 때문에, 서로 다른 기전으로 작용하는 약물들을 병합하면 결핵균의 내성 획득을 억제하여 결핵의 치료 성공률을 높이는 효과가 있다. 병합요법 중 약물유해반응이 발생하여 불가피하게 약물을 중단 및 변경해야 할 경우, 병합요법에 이용하던 약물을 모두 중지하고 2차 약제로 변경하는 것이 일반적인 원칙이다.²²

결핵균의 내성 획득 외에 약제 중단을 초래하는 원인은 항결핵제에 의한 약물유해반응이다.²² 가장 흔한 유해반응은 오심, 구토, 식욕저하 등의 가벼운 위장 장애이지만, 약제 중단과 변경을 초래하는 유해반응 중 가장 흔한 것은 간독성이다. 그러나 항결핵제 과민반응도 항결핵제 복용 중 나타나는 드물지 않은 현상으로 알려져 있는데, 이는 약발진, 혈액수치 변화, 간염 등으로 나타날 수 있으며, 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사증후군, DRESS 증후군의 심각한 형태로도 나타날 수 있다.²

다장기 침범을 특징으로 하는 약물과민반응인 DRESS 증후군에서 흔히 침범되는 내부 장기는 간(94%)이지만, 신장(8%), 폐(5%), 중추신경계(2%), 심장(2%) 등도 침범 될 수 있고, 간 또는 심장 침범은 DRESS 증후군으로 인한 사망의 원인이 될 수 있다.¹ DRESS 증후군의 원인 약물로는 항경련제와 알로푸리놀(allopurinol)이 가장 높은 빈도를 차지하지만, 다양한 약물이 DRESS 증후군을 일으킬 수 있다고 알려져 있으며, 항생제, 항결핵제, 비스테로이드소염제 등에 의한 DRESS 증후군도 점차 보고되고 있다.³

최근 항결핵제와 관련된 DRESS 증후군 사례가 단일 증례 또는 일련의 증례군으로 보고되고 있으나, 이에 대한 문헌 고찰이 필요하다고 생각되어 PubMed와 KoreaMed에서 항결핵제와 관련된 DRESS 증후군 문헌을 분석하였고, 38예의 사례가 확인되었다(Table 1).³⁻²¹ 이 중 33예는 1차 항결핵제인 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide 투여 중 DRESS 증후군이 나타난 사례였고, 4예는 다약제내성 결핵으로 인해 2차 항결핵제를 투여하던 중

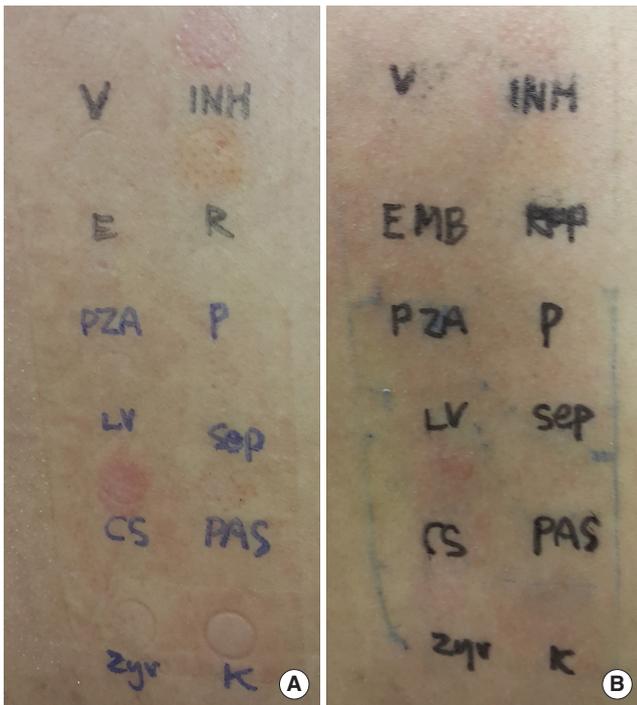


Fig. 2. Skin finding of patch test to antitubercular agents. Read at 48 hours (A), and 72 hours (B). Test drugs are isoniazid (INH), rifampin (R), pyridoxine (P), sulfamethoxazole-trimethoprim (sep), p-aminosalicylic acid (PAS), kanamycin (K), linezolid (zyr), cycloserine (CS), levofloxacin (LV), pyrazinamide (PZA), ethambutol (E), vaseline (V) in clockwise direction from the right top.

Table 1. Clinical features and implicated drugs of 38 cases with of antitubercular medication-related DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome

Study	Age/sex	Types of tuberculosis	Time to onset	Implicated drugs
Ye et al., 2016 ³	61/M	N/A	30 Days	HREZ
	56/F	N/A	30 Days	HR
	35/F	N/A	12 Days	H
	43/F	N/A	60 Days	HREZ
Choi et al., 2016 ⁴	22/F	Lung	2 Months	E
Arruti et al., 2016 ⁵	21/M	Lung	1 Months	H
Shin et al., 2016 ⁶	17/F	Pleura	1 Months	HREZ
Zhang et al., 2015 ⁷	43/M	Meninx	2 Months	H
Toujani et al., 2015 ⁸	45/F	Lymph node	34 Days	HREZ
Moon et al., 2015 ⁹	53/M	Lung (MDR)	20 Days	PTH, PAS, S
Lee et al., 2015 ¹⁰	71/M	Meninx	2 Months	H
Thong et al., 2014 ¹¹	74/M	Lung	12 Days	HRZ
	34/M	Lung	5 Days	HRES
	50/M	Lung	N/A	HREZ
	30/M	Lymph node	11 Days	HREZ
	47/M	Lung	72 Days	HRE
	62/M	Lung	80 Days	HRE
Shebe et al., 2014 ¹²	34/M	N/A	4 Weeks	R
Palmero et al., 2013 ¹³	27/F†	Lung, peritoneum	30 Days	HREZ
	31/F	Pleura	21 Days	R
	32/F	Lung	30 Days	R
	23/M	Lung	40 Days	H
	30/F	Lung, ganglion	35 Days	HE
	35/M	Lung, pleura	30 Days	HREZ
	31/M	Lung (not cavitated)	12 Days	HRE
	41/M	Lung, larynx	60 Days	HRZ
	38/M	Lung (miliary)	21 Days	R
18/F	Lung (MDR)	30 Days	Z, Mfx	
34/F	Lung (MDR)	60 Days	CS, Eth, Mfx, Lev, PAS	
Kim et al., 2013 ¹⁴	68/F	Pericardium	7 Weeks	E
Kim et al., 2013 ¹⁵	33/M	Lung (MDR)	3 Weeks	PTH, PAS
Draz et al., 2013 ¹⁶	41/F	Lymph node	21 Days	HREZ
Cheng et al., 2013 ¹⁷	12/M	Lung	4 Weeks	HEZ
Rodriguez et al., 2012 ¹⁸	19/M	Lymph node	2 Weeks	HREZ
Jung et al., 2012 ¹⁹	26/F	Lung	4 Weeks	RE
Lee et al., 2010 ²⁰	72/F	Urethra	4 Weeks	HRE
Yoon et al., 2007 ²¹	32/M	Lung	2 Weeks	HREZ
	25/F	Lung	4 Weeks	HREZ

N/A, not available; MDR, multidrug resistant tuberculosis; H, isoniazid; R, rifampicin; Z, pyrazinamide; E, ethambutol; PTH, prothionamide; PAS, p-aminosalicylic acid; S, streptomycin; Lev, levofloxacin; CS, cycloserine; Eth, ethionamide; Mfx, moxifloxacin.

†Deceased.

DRESS 증후군이 발생한 사례였다. 대부분의 경우 발열, 피부발진, 림프절병증, 간수치 상승 및 호산구증가증 등의 임상 양상과 약물 투여와의 시간적 선후관계에 의해 DRESS 증후군의 진단이 내려졌고, 당시 투여한 항결핵제들을 원인 약제로 보고하였다. 1차 항결핵제 복용 중 DRESS 증후군이 발생한 경우 복용 중이던 모든 1차 항

결핵제를 중단한 후 2차 항결핵제로 변경하여 투약하였고, 구체적인 원인 약제가 확인된 경우는 1차 항결핵제 중 일부를 낮은 용량으로 재투여하는 경우유발검사 과정이나 탈감작을 시도하는 과정에서 다시 증상이 나타나 해당 약제를 DRESS 증후군의 원인으로 판단하게 된 경우들이 있었다. 치료 경과가 사망한 1예를 제외하고

는 약물 중단 및 약제 변경, 스테로이드 치료 후 양호한 경과를 보여 DRESS 증후군이 호전되었다.

이번 증례의 환자는 기관지결핵 치료 중 DRESS 증후군에 합당한 임상상을 보였고, 약제 변경과 고용량 스테로이드 투여로 호전을 보이던 중 스테로이드를 감량하면서 급격한 증상 악화를 보였다. DRESS 증후군이 수 일에서 수 주 사이에 재악화(flare-up)를 보이는 경우 스테로이드 감량에 따른 증상 악화를 의심하는 것이 일반적이고, 최근에는 human herpesvirus (HHV-6, HHV-7)와 같은 바이러스 감염의 재활성화, 임상 경과 중 투여한 다른 약물에 의한 동시감작(cosensitization)이 DRESS 재악화의 원인으로 지목되고 있다.²³ 그러나 이번 증례의 환자는 1차 항결핵제를 중단하고 2개월 후 다시 나타난 DRESS 증상에 대해 스테로이드를 증량하였으나 증상이 호전되지 않아 스테로이드 감량에 의한 재악화보다 새로운 약제에 의한 반응 가능성을 시사하였다. 이번 증례에서 human herpesvirus의 재활성화는 나타나지 않았고, 2차 항결핵제를 중단하고 나서야 증상 호전을 보인 점, 이후 시행한 철폍검사서 1차 항결핵제(isoniazid)와 2차 항결핵제(cycloserine)에 모두 양성반응을 보였던 점을 고려할 때, 두 약물이 모두 DRESS 증후군의 원인 약물로 작용하였던 것으로 추정된다. 중복감작(cosensitization)에 의한 DRESS 재악화 사례로는 항경련제에 의한 DRESS 증후군 환자에서 감염증 동반이 의심되어 투여한 항생제에 DRESS 재악화를 일으킨 경우, 항생제에 의한 DRESS 증후군이 다른 계열의 항생제에 중복감작되어 DRESS 재악화를 일으킨 경우가 보고되었다.²³ 이번 증례의 경우 1차 항결핵제 중 isoniazid와 2차 항결핵제 중 cycloserine에 중복감작을 보인 DRESS 사례일 가능성이 높다.

일반적으로 항결핵제 과민반응을 보일 때 약제를 모두 중단 후 항결핵제를 한가지씩 순차적으로 재투여하여 증상이 발생하는지 확인하지만, DRESS 증후군은 중증 피부 약물유해반응으로 원칙적으로 재투여가 금기이다. 1차 항결핵제로 DRESS가 발생하여 2차 항결핵제로 전환하였음에도 불구하고 DRESS 증상이 악화를 보인 사례로 당시 피부증상이 심해 철폍검사 시행은 불가능하였고, 동시에 여러 가지 약제가 투여되었기 때문에 원인 약제인지 알 수 없어 기존에 투여한 1, 2차 항결핵제 중 안전한 약제를 확인할 수 없어 안전한 약제 선택이 불가능하였다. 또한 당시 다행히 결핵이 진행되는 소견을 보이지 않아 약물치료의 이득과 유해성을 감안하여 추후 결핵이 진행되는 소견을 보이는지 정기적으로 추적 관찰하면서 활동성 소견이 보이면 항결핵제를 개시하기로 방침을 결정하였다. 추후 결핵에 대한 재치료가 필요한 경우에는 철폍검사서 양성 반응이 나온 isoniazid와 cycloserine을 제외한 약제로 항결핵제 처방을 구성해볼 수 있겠다.

이번 증례는 DRESS 증후군에 대해 스테로이드 감량 중 DRESS 증후군의 증상이 재악화되는 경우, 치료 중이던 DRESS 증후군의 재악화가 아닌 새로 투여한 약물에 의해 발생한 DRESS 증후군의

가능성도 고려해보아야 함을 시사한다. DRESS 증후군은 중증 약물유해반응의 일종으로, DRESS 증후군을 유발한 약물은 향후 재투여를 피하는 것이 원칙이다. 따라서 이번 증례와 같이 서로 다른 약물이 DRESS 증후군을 일으킨 것으로 의심되는 결과가 나온 경우, 향후 항결핵제 투여가 필요한 상황에서 약제 선택에 고려하여야겠다.

저자들은 기관지결핵에 대해 1차 항결핵제와 스테로이드를 함께 사용하던 중 DRESS 증후군이 발생했고, 2차 약제로 변경 후 다시 DRESS 증후군이 악화된 사례를 경험하였다. 1차 약제에 대한 DRESS 증후군이 악화된 것인지, 2차 약제에 대해 발생한 DRESS 증후군인지 명확하지 않은 상황에서 철폍검사를 통해 1차 및 2차 약제 각각에 반응함을 관찰하여 기관지결핵 치료 중 두 차례의 DRESS 증후군의 발생한 것을 확인하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 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.
- Nam YH, Park MR, Nam HJ, Lee SK, Kim KH, Roh MS, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome is not uncommon and shows better clinical outcome than generally recognised. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:19-24.
- Ye YM, Hur GY, Kim SH, Ban GY, Jee YK, Naisbitt DJ, et al. Drug-specific CD4+ T-cell immune responses are responsible for antituberculosis drug-induced maculopapular exanthema and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Br J Dermatol* 2016 Jul 4 [Epub]. <https://doi.org/10.1111/bjd.14839>.
- Choi JH, Heo NY, Park SH, Park CS, Jo KM, Kim WG, et al. Concomitant drug reaction with eosinophilia and systemic symptom syndrome from ethambutol and autoimmune hepatitis from isoniazid. *Korean J Gastroenterol* 2016;67:267-71.
- Arruti N, Villarreal O, Bernedo N, Audicana MT, Velasco M, Uriel O, et al. Positive Allergy Study (Intradermal, Patch, and Lymphocyte Transformation Tests) in a Case of Isoniazid-Induced DRESS. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:119-20.
- Shin KS, Park MS. Eosinophilic polymyositis and DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome by antitubercular agents. *J Korean Neurol Assoc* 2016;34:154-6.
- Zhang SN, He QX, Yang NB, Ni SL, Lu MQ. Isoniazid-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome presenting as acute eosinophilic myocarditis. *Intern Med* 2015;54:1227-30.
- Toujani S, Zaiem A, Mjid M, Ouahchi Y, Ben Salah N, Louzir B, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms to antituberculosis treatment. *Tunis Med* 2015;93:590-3.
- Moon SD, Won HK, Cho JY, Kang MK, Kim JY, Park HK, et al. Successful readministration of second-line antituberculous agents in a patient with near-fatal drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:297-301.
- Lee JY, Seol YJ, Shin DW, Kim DY, Chun HW, Kim BY, et al. A case of the drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) following isoniazid treatment. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015;78:27-30.
- Thong BY, Chia FL, Tan SC, Tan TC, Leong KP, Tan JW, et al. A retrospective study on sequential desensitization-rechallenge for antitubercu-

- losis drug allergy. *Asia Pac Allergy* 2014;4:156-63.
12. Shebe K, Ngwanya MR, Gantsho N, Lehloenyia RJ. Severe recurrence of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome secondary to rifampicin patch testing in a human immunodeficiency virus-infected man. *Contact Dermatitis* 2014;70:125-7.
 13. Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, González Montaner P, de Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:76-8.
 14. Kim JY, Sohn KH, Song WJ, Kang HR. A case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms induced by ethambutol with early features resembling Stevens-Johnson syndrome. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:753-4.
 15. Kim JH, Jang SH, Kim DH, Park S, Kim DG, Jung KS. A case of DRESS syndrome induced by the antituberculosis drugs, prothionamide, and para-aminosalicylic acid. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:118-9.
 16. Draz N, Datta S, Webster DP, Cropley I. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome secondary to antituberculosis drugs and associated with human herpes virus-7 (HHV-7). *BMJ Case Rep* 2013 Jul 31;2013. [https:// doi.org/10.1136/bcr-2013-010348](https://doi.org/10.1136/bcr-2013-010348).
 17. Cheng J, Rawal S, Roberts A, Guttman OR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome associated with antituberculosis medications. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1388-90.
 18. Rodríguez R, Jover V, Orozco I, Domenech J. DRESS syndrome in a 19-year-old patient following the administration of first-line antituberculosis drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:380-1.
 19. Jung ES, Choi B, Choi HS, Kim BH, Ha M, Shin D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by ethambutol and rifampin. *Infect Chemother* 2012;44:197-200.
 20. Lee SW, Yoon NB, Park SM, Lee SM, Um SJ, Lee SK, et al. Antituberculosis drug-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome confirmed by patch testing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:631-2.
 21. Yoon HJ, Lee DH, Sin WS, Suh DH. Two cases of antituberculosis drug-induced hypersensitivity syndrome. *Korean J Dermatol* 2007;45:635-9.
 22. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 2nd ed. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2014.
 23. Tan SC, Chan GY. Relapsing drug-induced hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:333-8.