



# 약물에 의한 피부유해반응

이은혜 · 장용현

경북대학교 의과대학 피부과학교실

## Cutaneous adverse drug reactions

Eun Hye Lee, MD · Yong Hyun Jang, MD

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

**Background:** Cutaneous adverse drug reactions are common and produce easily identifiable clinical symptoms. These may range from mild maculopapular rashes to severe reactions associated with systemic disease.

**Current Concepts:** The most common presentation of a drug eruption is in the form of a maculopapular rash or exanthematous skin eruption, followed by fixed drug eruptions and urticaria. Severe cutaneous adverse drug reactions include Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, acute generalized exanthematous pustulosis, and drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, which are rare but potentially life-threatening. Recently, it has emerged that cutaneous adverse drug reactions associated with newly developed drugs, such as epidermal growth factor receptor inhibitors, may induce a variety of cutaneous manifestations.

**Discussion and Conclusion:** Although certain drugs, such as antimicrobials and anticonvulsants, can frequently cause drug eruptions, their effects may change, depending on the situation and timing. Therefore, in order to resolve symptoms and prevent complications, early diagnosis, drug identification, and appropriate treatment should be performed, in consideration of the various factors involved.

**Key Words:** Adverse drug reactions; Drug eruptions; Etiology; Skin

### 서론

약물유해반응(adverse drug reaction) 중 가장 흔하게 나타나는 유형은 피부약물유해반응(cutaneous adverse drug reaction)으로, 약물에 의해 본래의 목적과는 달리 발생하는 피부, 피부부속기, 점막의 구조나 기능의 예기치 않거나 원

하지 않은 변화로 정의되며, 약물 발진(drug eruption)과 관련된 모든 부작용을 포함한다[1,2]. 피부약물유해반응은 경미하고 일시적일 수도 있으나, 중증으로 나타나 입원이 필요하거나 사망으로 이어질 수도 있다. 약물에 의한 피부 부작용은 약물유해반응 중 10-45%를 차지하며, 그 중 약 2-3%는 입원 치료가 필요하다[3-5]. 우리나라의 경우 약물 부작용은 전체 입원 환자의 약 30%가 경험하는데 그 중 약물 발진은 피부과 외래를 내원한 환자의 3.8%, 입원 환자의 8.9%에서 나타나며, 타과에서 피부과로 협진 의뢰된 입원 환자 중 약 9.7%에서 나타난다고 여러 연구에서 보고된 바 있다[6-9]. 대부분의 피부약물유해반응은 경미하고 자가 제한적(self-limiting)이며 원인이 되는 약물을 중단하면 해결이 되지만, 약 2% 정도는 본질적으로 심각하고 잠재적으로 생명

Received: January 4, 2023 Accepted: January 10, 2023

Corresponding author: Yong Hyun Jang  
E-mail: yhj@knu.ac.kr

© Korean Medical Association

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>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

을 위협하며 때로는 사망에 이르게 하기도 한다[4]. 약물 발진의 진단은 대부분 병력 청취 및 병변 양상을 확인하여 임상적으로 이루어진다. 진단을 위해 의심되는 약물을 재투여하여 동일 병변을 유발하는 경구유발검사의 경우 검사의 신뢰도는 높으나 위험성으로 인한 제한점이 있고, 철폐검사, 단자검사, 피내검사 등이 도움이 되는 경우도 있으나 낮은 재현성 및 신뢰도로 실제 임상에서 진단을 위해 활용하는데 한계가 있다[10-12]. 대부분의 약물 발진은 가역적이며 원인이 되는 약물을 중단하면 완화되는 자가 제한적인 경향을 보이므로, 신속한 진단, 조기 인식, 원인 약물의 중단과 대증 치료 및 적절한 치료제의 사용을 통해 조기 회복 및 합병증의 발생을 줄일 수 있다. 이는 또한 국가적으로 약물유해 반응으로 인한 경제적 부담을 줄이는 데 도움이 될 것이다.

## 원인 약제

피부약물유해반응을 유발하는 가장 흔한 약물은 항균제, 항경련제, 비스테로이드소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID), 항통풍제(anti-gout agent) 등이다[13,14]. 덜 일반적이지만 피부약물유해반응을 유발할 수 있는 약물로 항우울제, 항정신병제, 경구 피임약, 방사선 조영제, 항고혈압제, 항당뇨병제, 인슐린, 백신, 동종 요법 치료제 등이 있다[15]. 항균제는 피부약물유해반응을 유발하는 가장 흔한 그룹으로, 그 중에서도  $\beta$ -lactams 계열 항생제(penicillin, cephalosporins 등), sulfa 계열 항생제(cotrimoxazole 등), fluoroquinolones, nitro-imidazole, 항결핵제가 흔한 원인 약물로 알려져 있다. 중증의 피부약물유해반응은 대표적으로 carbamazepine과 phenytoin 등의 약물과 연관되어 나타나는 경향이 있는 반면, 중증이 아닌 피부약물유해반응은 sulfa 또는  $\beta$ -lactam 계열 항생제에서 흔히 나타난다. 모든 항간질제 역시 높은 빈도의 피부약물유해반응과 관련이 있다[14]. 항히스타민제, 국소 마취제, 스테로이드호르몬, digoxin, acetaminophen, coumarin의 경우 피부약물유해반응과 거의 관련이 없다[16].

우리나라의 연구 결과에서도 피부약물유해반응을 유발

하는 약물로 대부분 cephalosporin과 penicillin 등의 항생제를 포함한 항균제의 빈도가 가장 높았으며, 다음은 acetylsalicylic acid와 NSAID 계열의 진통소염제 순이었다[6,17-20]. 반면 입원 환자만을 대상으로 한 연구에서는 항균제 다음으로 항암제와 조영제의 비율이 각각 두 번째, 세 번째로 흔한 약제로 보고되었다[9]. 최근에는 많은 약제들이 개발되고 다양하게 사용되면서 새로운 약물들에 의한 부작용에 대한 관심이 높아지며 보고되고 있는데, 대표적으로 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 억제제, tyrosine kinase inhibitors, tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists, sirolimus, granulocyte colony-stimulating factor 등이 잘 알려져 있다[10].

## 임상 양상

피부약물유해반응은 임상 양상에 따라 경증/양성 혹은 중증으로 분류할 수 있다. 양성 형태는 일반적으로 자가 제한적이며 피부약물유해반응의 가장 일반적인 표현형이다. 그 중 가장 흔하게 나타나는 임상 양상은 반구진발진(maculopapular rash)이다. 그 외 고정약물발진(fixed drug eruption), 두드러기(urticaria), 혈관부종(angioedema), 접촉피부염(contact dermatitis)도 흔히 관찰할 수 있다. 피부약물유해반응의 임상 형태적 표현은 다양한 인종 집단 특성과 다양한 약물 사용 패턴에 따라 지리적으로도 다양하게 나타날 수 있다[2]. 중증으로 나타나 생명을 위협할 수 있는 피부약물유해반응으로는 대표적으로 스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS), 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN), 급성전신발진농포증(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), 과민증후군(hypersensitivity syndrome) 또는 호산구증가증 및 전신증상을 동반한 약진(drug reaction with eosinophilia and systemic symptom, DRESS)이 있다.

우리나라의 경우 피부약물유해반응에서 빈도가 높게 관찰되었던 평균적인 연령 분포는 20-50대로 시대별 연구 결과에 따라 연령대가 다양하게 나타났으며, 최근 연구일수록 발

병 연령이 더 증가하는 경향이 있었다[6,9,17-20]. 피부약물유해반응의 발생률은 여러 약물을 함께 복용할 때 더 증가하며, 이러한 약물 상호 작용이 약물 발진을 유발할 수도 있다[21]. 바이러스 감염이 있는 경우에도 약물 발진의 위험이 증가한다. 또한, 정맥 주사에 비해 근육 주사나 국소 도포를 통해 약물이 투여되는 경우 약물 발진의 위험성이 더 높았으며, 경구 복용에 의한 투여가 가장 안전한 것으로 고려된다[22].

## 양성 피부약물유해반응

가장 흔한 양성 피부약물유해반응은 반구진발진이며, 그 다음이 고정약물발진과 두드러기 형태로 나타난다. 이 범주의 다른 약물 발진으로 혈관부종, 접촉피부염, 여드름모양 또는 농포(acneiform/pustular), 습진, 수포, 다형홍반, 천포창유사(pemphigus-like), 박탈, 태선양, 홍반루푸스유사(lupus erythematosus-like), 자반, 광민감(photosensitive) 약물 발진 등의 다양한 양상이 포함된다.

### 1. 반구진발진

홍역모양발진(morbilliform eruption) 또는 피진약물발진(exanthematous drug eruption)이라고도 알려진 반구진발진은 모든 피부약물유해반응 사례의 95%를 차지하며[21], 입원 환자의 약 2%가 이러한 양상을 보인다고 알려져 있다[16,21,23]. 홍반반점이나 구진이 전신에 대칭적으로 발현되는 형태로 나타나며, 흔히 가려움을 동반한다. 이러한 발진형 약진의 경우 습진양, 건선양, 태선양 형태로도 나타날 수 있다. 종종 몸통의 중앙부분은 침범하지 않으면서 주로 생식기나 항문 주위, 간찰부와 같은 굴곡부에 발진이 나타나는 경우도 있는데, 이를 symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema 또는 Baboon syndrome이라고 한다[24]. 대표적인 원인 약물로 ampicillin과 같은 aminopenicillin 계열 항생제가 있으며, phenylbutazone, sulfonamide, phenytoin, carbamazepine, nevirapine, gold 등이 원인 약물로 알려져 있다[25,26].

### 2. 고정약물발진

고정약물발진의 병인학적 특성은 원인 약물의 재노출 시 동일한 부위에 병변이 재발한다는 것이다. 새로운 발진은 다른 부위에는 거의 나타나지 않고, 같은 부위에 발생하기 때문에 진단이 어렵지는 않은 편이다. 고정약물발진이 흔하게 발생하는 부위는 입술, 몸통, 손바닥, 사타구니, 귀두, 발바닥이다. 일반적으로 약물 노출 후 30분에서 8시간 후에 병변이 나타나며 종종 가려움증이나 화끈거림이 선행되거나 동반된다. 고정약물발진은 경계가 명확한 원형 또는 타원형의 홍반성 판과 부종 형태로 나타나며 대부분은 원인이 되는 약물을 중단하면 지속적인 과색소침착을 남기며 치유된다. 광범위한 병변의 경우 권태감, 메스꺼움, 발열, 관절통과 같은 전신증상과 관련될 수 있다[27,28]. 약물 투여 시 비경구 투여보다 경구 복용 시에 고정약물발진을 유발할 가능성이 더 높다. 주로 sulfonamide 및 tetracycline 계열의 항생제와 acetylsalicylic acid, barbiturate, oxyphenbutazone 등의 약물에 의해 유발된다[26].

### 3. 두드러기

두드러기는 일반적으로 원인 약물을 투여한 후 수 분 이내에 발생하며, 가려움을 동반한 홍반성 팽진으로 나타나 흔적을 남기지 않고 24시간 이내에 사라진다. Penicillin, cephalosporin 계열의 항생제가 가장 흔한 원인 약물이며 piroxicam, insulin 등도 제1형 또는 제3형 알레르기 반응으로 면역기전에 의해 두드러기를 유발한다. 비면역기전으로 약물이 직접 비만세포를 자극하여 두드러기를 유발하는 경우도 있는데 대표적인 약제로 narcotic opioids, polymyxin, vancomycin, aspirin, 방사선 조영제 등이 있다. 치료를 위해서는 유발 약물의 중단과 항히스타민제가 사용된다[26,29].

## 심각한 피부약물유해반응

200개 이상의 약물이 심각한 피부약물유해반응을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 이는 피부약물유해반응의 약 2%에 불과하나 증상이 심하여 때때로 사망을 초래할 수 있어

**Table 1.** SCORTEN grading system

Prognostic factor	Point
Age ≥40 yr	1
Heart rate ≥120/min	1
Cancer/hematologic malignancy	1
BSA involvement >10%	1
Serum urea level >10 mmol/L (28 mg/dL)	1
Serum bicarbonate level <20 mmol/L (20 mEq/L)	1
Serum glucose level >14 mmol/L (252 mg/dL)	1

SCORTEN, severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis; BSA, body surface area. Reproduced from Bastuji-Garin S, et al. J Invest Dermatol 2000;115:149-153, according to the Creative Commons license [37].

**Table 2.** Predicted mortality rate according to SCORTEN value

SCORTEN value	Predicted mortality rate (%)
0-1	3.2
2	12.1
3	35.3
4	58.3
>5	90.0

SCORTEN, severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. Reproduced from Bastuji-Garin S, et al. J Invest Dermatol 2000;115:149-153, according to the Creative Commons license [37].

주의가 필요하다.

### 1. 스티븐스-존슨증후군과 독성표피괴사증

SJS와 TEN은 심각한 응급 상황으로 SJS의 경우 1-5%, TEN의 경우 25-35%의 사망률을 보인다. SJS와 TEN은 광범위한 표피 박리의 중등도 및 범위에 따라 분류되는 동일한 질병 스펙트럼이다. 두 질병 모두 일반적으로 판, 비정형 표적 모양 반점, 홍반 또는 자색 반점을 포함한 다양한 피부 병변으로 나타난다. 또한 SJS와 TEN은 종종 점막 침범이 있는데 이는 특징적인 소견이며, 구강 점막이 안구, 생식기, 항문 점막보다 더 흔하게 침범된다. 표피 박리 정도에 따라 SJS는 체표면적의 10% 미만을 침범한 경우, TEN은 30% 이상을 침범한 경우로 분류되며, 10-30%를 침범한 경우는 SJS-TEN의 중첩(overlap) 구간으로 정의된다[30].

SJS와 TEN은 기타 감염, 예방접종, 이식편대숙주질환 등 여러 원인에 의해 유발될 수도 있지만 주요 원인은 약물로 알려져 있으며 50% 이상이 약물에 의해 유발된다. SJS와 TEN의 발생률은 연간 100만 명당 1.9건이다[31,32]. 발생률은 지역별 약물 처방, 환자의 유전적 경향, 병용 방사선 요법, 특

정 전염병, 악성 종양의 유무 등에 영향을 받을 수 있으며, 특히 최근에는 조직적합항원(human leukocyte antigen) 유전자형이 특정 약물에 의한 발생과 연관성이 있다고 잘 알려져 있다[26,33,34]. 문헌에 따르면 약 100가지의 약물이 SJS 및 TEN의 유발인자로 확인되었으며, 그 중 가장 흔한 약물은 allopurinol, sulfa 계열 항생제, NSAID, carbamazepine 과 같은 항경련제이다[35]. 최신 문헌상으로는 SJS와 TEN은 모두 피부 박리 정도만 다를 뿐 둘 다 심각한 표피 용해 이상 반응에 속하므로 더 이상 별도의 임상적 분류는 필요 없음을 시사하지만, SJS의 경우 심한 다형홍반과는 감별되어야 한다[36]. SJS 및 TEN의 중등도를 평가하기 위해 개발된 SCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis)은 입원 후 24시간 내에 계산되어 환자의 사망률을 예측하도록 하고 예후 평가에 도움을 준다(Tables 1, 2) [37]. SJS 및 TEN의 흔한 후유증으로는 피부 과색소침착 및 저색소침착, 안구 합병증, 손발톱이영양증 등이 있다[38,39].

### 2. 급성전신발진농포증

AGEP은 중증 피부약물유해반응 중에서는 덜 심각한 형태에 속하는 드문 질환이다. 발생률은 연간 100만 명당 1-5건이며, 약물 투여와 질병 발병 사이의 짧은 기간 동안 급격히 진행되는 전신의 수많은 비모낭 표재 농포성 발진을 동반하는 급성 열성 질환으로 나타난다[40]. 발열, 백혈구 증가증 및 호산구증가증이 AGEP 환자에게 흔히 관찰되며, 조직검사 결과 염증성 침윤에서 호산구의 존재는 약물 유발임을 시사한다[30]. AGEP의 원인이 되는 흔한 약물은 ampicillin, amoxicillin, sulfonamides, macrolides, fluoroquinolones 계열의 항생제, hydroxychloroquine, diltiazem, terbinafine이며, 덜 흔한 약물로는 oxycam 계열의 NSAID, corticosteroid 및 valproic acid를 제외한 항간질제가 있다. Parvovirus와 같은 바이러스 감염도 원인이 될 수 있다[41].

### 3. 과민증후군 또는 호산구증가증 및 전신증상을 동반한 약진

과민증후군으로도 알려진 DRESS 증후군은 여러 내부 장

기에 영향을 미치며 생명을 위협하는 드물지만 심각한 피부 약물유해반응으로, 일반적으로 원인 약물 투여 후 2-8주 사이에 발병한다. 발진은 다양한 형태로 주로 발열보다 1-2일 선행하여 나타나고, 피부 박리 및 점막 침범은 적거나 거의 나타나지 않으며 내부 장기 침범 및 혈액학적 이상, 인간헤르페스바이러스6 (human herpes virus type 6)의 빈번한 재활성화와 함께 고열이 동반된다[42]. 대표적인 내부 장기 침범으로 림프절병증(lymphadenopathy, 약 70% 이상), 간염(약 80%), 폐렴(약 15%), 간질 신장염(interstitial nephritis), 심근염, 심낭염, 췌장 침범 및 혈액학적 이상(thrombocytopenia, leukocytosis, eosinophilia, atypical lymphocytosis)을 나타내며, 이러한 전신증상은 종종 백혈병의 잘못된 진단으로 이어지기도 하므로 감별에 주의하여야 한다[43]. 소수의 약물만이 DRESS를 유발하는 것으로 알려져 있으며, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine 등의 항경련제가 대표적인 원인 약물이다[26,36].

## 항암 요법에 대한 피부 반응

### 1. 말단홍반

수족 증후군(hand-foot syndrome)이라고도 불리는 말단홍반(acroerythema)은 doxorubicin, capecitabine, cytarabine, fluorouracil, carboplatin, docetaxel, cyclophosphamide, fludarabine, methotrexate 등을 포함한 고전적인 세포 독성 제제와 관련된 피부 발진이다. 말단홍반의 경우 손바닥과 발바닥의 대칭적인 부종과 홍반이 가장 흔한 증상으로 나타나며 수포와 괴사로 진행될 수 있으며, 병변 부위의 따끔거림, 작열감 등의 이상 감각이 피부 병변에 선행되거나 지속될 수 있다[44]. 또한 구강과 항문의 점막 침범이 동반되기도 한다[45].

Small molecule tyrosine kinase inhibitors인 sunitinib 과 sorafenib 및 혈관신생을 표적으로 하는 여러 약물들은 손발 피부 반응의 높은 발생률과 관련이 있으며, 이는 기존의 세포 독성 제제에 의해 유발되는 고전적인 말단 홍반과는 대조적으로, 발바닥의 압박 부위에 국한된 홍반 부위에 경계

가 잘 구분되는 과각화성, 통증성 판을 특징으로 한다[46].

### 2. 면역관문억제제에 의한 피부 반응

PD-1 (programmed cell death protein 1), PD-L1 (programmed cell death ligand 1), CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4)를 표적으로 하는 단클론 항체인 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)는 탁월한 항암효과로 널리 사용되고 있으며 피부 관련 반응은 가장 빈번하게 발생하는 부작용 중 하나이다. 반구진 발진, 소양증, 습진성 발진, 백반, 호중구성 피부병 등을 포함한 다양한 표현형이 관찰된다[47]. 특히 nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab으로 치료받은 흑색종 환자에게서 종종 발생하는 백반증은 치료 반응에 대한 지표로 사용되기도 한다[48].

### 3. 표피성장인자수용체 억제제에 의한 피부 반응

Cetuximab, erlotinib, gefitinib 등 다양한 EGFR 억제제가 여러 약성 종양에 효과적인 치료제로 대두되어 사용되고 있으며 다양한 피부 부작용이 보고되었다. 약물을 투여 받는 대부분의 환자에서 얼굴, 목 및 상부 체간을 포함하는 염증성 여드름양 발진을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 그 외에도 조갑주위염, 피부 건조증, 손가락 끝 표피탈락, 탈모, 과색소침착, 모세혈관확장증 등의 다양한 증상이 나타난다[49]. EGFR 억제제 사용 후 피부 반응의 정도가 심할수록 항암 치료 효과가 좋은 것으로 여러 문헌에서 보고된 바 있어 이를 치료 반응의 지표로 삼기도 하며, 심각한 부작용이 생기지 않는 범위에서 약물을 중단하지 않고 지속적으로 사용하는 추세이다[50].

## 결론

피부에 나타나는 약물 발진은 여러 약물유해반응 중에서도 일반적이고 눈으로 쉽게 식별할 수 있는 임상 증상이다. 경미하고 일시적이거나 혹은 중증으로 입원이 필요한 경우도 있으며, 때때로 사망에 이를 수도 있다. 조기 진단과 치

료를 위해서는 피부약물유해반응을 유발하는 약물과 그 발현 양상에 대한 경계심과 지식이 필요하다. 특히,  $\beta$ -lactam, fluoroquinolone 및 sulfa 계열의 항생제, 항간질제, NSAID는 피부약물유해반응을 유발하는 흔한 약물로 처방 시 주의가 필요하다. 하지만 특정 약물이 피부유해반응을 빈번하게 일으킬 수는 있으나 환자의 상황과 때에 따라 변할 수 있으므로 여러 인자들을 고려하여 진단 및 치료를 행해야 하며, 새로운 약제가 끊임없이 개발되고 있으므로 이에 대한 관심과 숙지 역시 필요하다.

**찾아보기말:** 약물유해반응; 약물발진; 원인; 피부

### ORCID

Eun Hye Lee, <https://orcid.org/0000-0002-4886-5439>

Yong Hyun Jang, <https://orcid.org/0000-0003-1706-007X>

### Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

### References

- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-1285.
- Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol* 2008;53:2-8.
- Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf* 2007;30:1011-1030.
- Grover S. Severe cutaneous adverse reactions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:3-6.
- Jha N, Alexander E, Kanish B, Badyal DK. A study of cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care center in Punjab. *Indian Dermatol Online J* 2018;9:299-303.
- Shin KS, Cho KH, Lee YS. Clinical study of hospitalized patients with drug eruption during a 10-year period (1976-1985). *Korean J Dermatol* 1987;25:176-182.
- Bang DS, Cho CK, Lee SN. A statistical study of dermatoses during the last 5 years (1976-1980). *Korean J Dermatol* 1983;21:37-44.
- Lyu SM, Byun JY, Choi YW, Choi HY. Clinical features of dermatology-consulted inpatients: focus on the differences between individual departments. *Korean J Dermatol* 2014;52:215-221.

- Lee MY, Byun JY, Choi HY, Choi YW. Clinical analysis of drug eruptions among inpatients seeking a consultation with the department of dermatology. *Korean J Dermatol* 2018;56:314-321.
- Choi YW. Drug eruption. *Ewha Med J* 2012;35:76-82.
- Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-328.
- Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
- Goutham S, Rajendran N. Patterns of cutaneous drug reactions: a review. *J Basic Clin Appl Health Sci* 2019;2:134-137.
- Patel TK, Thakkar SH, Sharma D. Cutaneous adverse drug reactions in Indian population: a systematic review. *Indian Dermatol Online J* 2014;5(Suppl 2):S76-S86.
- Chatterjee S, Ghosh AP, Barbhuiya J, Dey SK. Adverse cutaneous drug reactions: a one year survey at a dermatology outpatient clinic of a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol* 2006;38:429-431.
- Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256:3358-3363.
- Kim KY, Kim KJ, Kang HJ. Clinical study and skin tests of patients with drug eruptions. *Korean J Dermatol* 1993;31:681-690.
- Kim KJ, Jeong MC, Yoo JH. Clinical study and skin tests of patients with drug eruptions. *Korean J Dermatol* 1998;36:887-896.
- Chang KY, Park HJ, Lim YS, Choi HY, Myung KB. Clinical study and skin tests of patients with drug eruptions. *Korean J Dermatol* 1998;36:997-1004.
- Son YM, Lee JR, Roh JY. Causality assessment of cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol* 2011;23:432-438.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:765-770.
- Anderson JA, Adkinson NF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1987;258:2891-2899.
- Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2003;2:278-299.
- Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004;51:297-310.
- Josephs SH, Rothman SJ, Buckley RH. Phenytoin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:166-172.
- Heelan K, Sibbald C, Shear NH. Cutaneous reactions to drugs. In: Kang SW, Amagai M, Bruckner AL, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology*. 9th ed. McGraw-Hill; 2019. p. 749-764.

27. Shiohara T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:316-321.
28. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2008;158:1230-1238.
29. Tan EK, Grattan CE. Drug-induced urticaria. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:471-484.
30. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol* 2016;43:758-766.
31. Rzyany B, Correia O, Kelly JP, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study: study group of the international case control study on severe cutaneous adverse reactions. *Lancet* 1999;353:2190-2194.
32. La Grenade L, Lee L, Weaver J, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf* 2005;28:917-924.
33. Aguiar D, Pazo R, Durán I, et al. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol* 2004;66:345-350.
34. Aydin F, Cokluk C, Senturk N, et al. Stevens-Johnson syndrome in two patients treated with cranial irradiation and phenytoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:588-590.
35. Bentele-Jaberg N, Guenova E, Mehra T, et al. The phytotherapeutic fenugreek as trigger of toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2015;231:99-102.
36. Hoetzenecker W, Nægeli M, Mehra ET, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol* 2016;38:75-86.
37. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-153.
38. Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimarães J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2003;207:33-36.
39. Yip LW, Thong BY, Lim J, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy* 2007;62:527-531.
40. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157:989-996.
41. Ofuji S, Yamamoto O. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with a human parvovirus B19 infection. *J Dermatol* 2007;34:121-123.
42. 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.
43. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017;390:1996-2011.
44. Miller KK, Gorczy L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:787-794.
45. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.
46. Yang CH, Lin WC, Chuang CK, et al. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. *Br J Dermatol* 2008;158:592-596.
47. Habre M, Habre SB, Kourie HR. Dermatologic adverse events of checkpoint inhibitors: what an oncologist should know. *Immunotherapy* 2016;8:1437-1446.
48. Hua C, Boussemart L, Mateus C, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016;152:45-51.
49. Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-1433.
50. Pérez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology (Williston Park)* 2003;17(11 Suppl 12):23-28.

### Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 약물에 의한 유해 반응 중에서 가장 흔한 피부 유해 반응인 약물 발진의 임상 양상, 원인 약제, 치료 및 예후 등 전반적인 내용을 최신 문헌을 토대로 일목요연하게 정리, 소개하고 있다. 약물 발진은 반구진발진, 고정약진, 두드러기 등의 경증 형태부터 스티븐스-존슨증후군, 급성전신발진농포증, 호산구 증가와 전신증상을 동반하는 DRESS 증후군 등의 중증 형태까지 다양하게 나타난다. 최근에는 항암제나 표피성장인자 수용체 억제제 등의 신약들로 인한 말단홍반, 여드름 발진, 조갑주위염, 탈모 등 더욱 다양한 임상 양상들이 보고되고 있다. 약물 발진은 환자의 상황과 진단 시기에 따라 증상이나 합병증 등이 달라질 수 있어 적절한 조기 진단, 약물 확인, 적절한 치료 등이 병행되어야 한다. 이 논문은 다양한 약물 발진들의 추정 약제, 경과, 치료, 예후 등을 잘 정리하고 기술하고 있어 약물에 의한 유해 반응을 진료하는 임상 현장에 큰 도움을 줄 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]