



## 스티븐스-존슨증후군을 유발하는 주요 의약품별 위험도에 대한 체계적 문헌고찰

권경은<sup>1#</sup> · 정선영<sup>1#</sup> · 정현주<sup>1</sup> · 김봉기<sup>1</sup> · 박병주<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>한국약품안전관리원, <sup>2</sup>서울대학교 의과대학 예방의학교실

(2013년 3월 5일 접수 · 2013년 10월 29일 수정 · 2013년 11월 1일 승인)

### A Systematic Review on the Causative Medicines for Stevens-Johnson Syndrome

Kyung-eun Kwon<sup>1#</sup> Sun-Young Jung<sup>1#</sup>, Hyun-Joo Jung<sup>1</sup>, Bong Gi Kim<sup>1</sup>,  
and Byung-Joo Park<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, Seoul 110-750, Korea

<sup>2</sup>Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul 110-744, Korea

(Received March 5, 2013 · Revised October 29, 2013 · Accepted November 1, 2013)

**Background:** Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are immune-complex-mediated hypersensitivity reactions that predominantly involve skin and mucous membranes. Despite the low incidence, both are considered medical emergencies as the mortality rate has been estimated at 30-50%. Although as many as half of cases are idiopathic, several drugs have been implicated as main cause of SJS/TEN. This review therefore aimed to identify drugs that were potentially associated with SJS/TEN and compare the relative risk of the medications. **Method:** A comprehensive search was performed using MEDLINE, EMBASE and 5 Korean databases. We defined study drugs as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antibiotics, antiepileptics, and allopurinol. Only epidemiologic studies investigating associations between the above drugs and drug-induced SJS/TEN were included. Two reviewers independently selected and evaluated candidate papers and extracted odds ratios or incidence rates. Meta-analysis was performed only for drugs that were reported from 4 or more studies. **Results:** We found 8 case-control studies, 3 cohort studies and 1 RCT. The ranges of adjusted ORs were 0.6-34.0 for NSAIDs, 1.6-302.0 for antiepileptics, 0.3-10.0 for antibiotics and 1.0-187.0 for allopurinol. The drug with the highest incidence of SJS/TEN was carbamazepine (40 persons/1,000 DDD). **Conclusion:** Finally, the risk was highest in first 8 weeks after onset of treatment in all drugs.

□ Key words - Adverse drug reaction, Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic epidermal necrolysis (TEN), Systematic review

스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)은 매우 드물게 발생하는 심한 피부점막반응으로 1922년 Stevens와 Johnson에 의해 처음 보고되었다. 각질형성세포에 대한 세포독성 면역반응 과정에서 킬러T세포가 림포카인을 대량 방출하면서, 피부세포의 세포자멸사가 광범위하게 일어나는 자가면역질환의 일종으로, 발진 정도에 따라 10% 이하인 경우 스티븐스-존슨증후군, 10-30%인 경우 중첩구간(SJS/TEN

overlap), 30% 이상인 경우 독성표피괴사용해증(Toxic Epidermal Necrosis, TEN)으로 구분한다.(이하 스티븐스-존슨증후군으로 통칭)<sup>1,2)</sup>

스티븐스-존슨증후군은 고열, 전신쇠약감과 같은 비특이적인 증상으로 시작하여 점막과 피부에 염증성 수포가 발생하며, 흔히 구강점막과 구순을 침범하여 회색의 가성막(pseudomembrane) 및 출혈성 가피를 형성하게 된다. 특히 눈점막의 후유증이 심하여 결막염, 홍채염, 각막의 미란, 영구적인 시력손실이나 실명을 초래할 수 있고, 심한 경우 전신반응으로 번져 폐렴과 심부전으로 사망하게 된다. 본 질환의 발생률은 백만 인-년당 한 두명에 불과하지만 일단 발병하면 치명적이고 영구적인 장애를 유발할 가능성이 높고, 사망률이 약 20-25%(독성표피괴사용해증의 경우 30-50%)로 매우 치명적이다.<sup>3)</sup> 결핵, 디프테리아, 장티푸스, 폐렴 등을

Correspondence to : Byung-Joo Park

Korean Institute of Drug Safety and Risk  
Management, 5<sup>th</sup> FL., Boryung Bldg., 136  
Changgyeonggung-ro, Jongno-Gu, Seoul 110-750,  
Korea

Tel: +82-2-2172-6710, Fax: +82-2-2172-6701

E-mail: [bjpark@drugsafe.or.kr](mailto:bjpark@drugsafe.or.kr)

※The first and second authors contributed equally to this manuscript.

일으키는 세균과 바이러스, 곰팡이 균 또는 기생충, 알레르기성 피부접촉물, 악성 종양에 대한 방사선치료 등이 유발원인이 될 수 있으나, 절반 이상은 약물에 의한 부작용으로 발생한다고 알려져 있다. 약물복용 후 증상 발현까지의 기간은 보통 약물복용 후 1주일 이내이지만, 8-14일, 2개월 이내 등 다양한 사례보고가 있다.<sup>4)</sup>

일본 후생노동성의 최근 보고서에 따르면, 최근 2년간(2009년 8월-2012년 1월) 일본에서 발생한 스티븐스-존슨증후군환자는 1,505명으로, 857명(57.0%)은 회복하였으나 131명(8.7%)은 사망하였다.<sup>5)</sup> 국내의 경우, 국민건강보험공단 건강보험급여실적 상 스티븐스-존슨증후군환자는 2009년 1,116명, 2010년 953명, 2011년 1,048명 등 최근 3년간 약 3천명에 육박한 것으로 나타났다. 연령대별로는 40대 493명, 10대(1-19세) 479명, 50대 448명, 30대 421명 등 순이었으며, 남성 보다는 여성환자가 더 많았다는 보고가 있었다.<sup>6)</sup>

낮은 발생률과 잘 설계된 대규모 연구의 부족으로 스티븐스-존슨증후군의 발병원인과 병리학적 특징을 파악하기는 어려운 실정이다. 즉, 예측불가능하게 발생하는 스티븐스-존슨증후군은 아직까지 진단과 치료법이 확립되어 있지 않아 그 증상의 종류와 정도에 따라 다양하게 치료법을 적용하고 있으며, 증상이 심해지는 경우 치료가 어려워 상당한 부담이 되고 있다.<sup>7)</sup>

따라서, 스티븐스-존슨증후군의 강력한 위험요인 중 하나인 약물에 관하여 약물별 위험도를 파악하고, 유발 위험성이 높은 약물을 사용할 때에는 세심하게 모니터링하여 조기에 대처하는 것이 가장 중요한 대책이라고 할 수 있다. 이에 본 연구는 기존에 발표된 문헌들을 대상으로 체계적 문헌고찰을 수행하여 스티븐스-존슨증후군 유발 가능성이 높은 약물(군)을 파악하고자 하였다.

## 연구방법

### 핵심질문 선정 및 문헌검색

환자군(연구대상)은 연령이나 성별, 질환 등에 제한을 두지 않았다(patient, P). 약물 노출(intervention, I)은 이전 연구결과와 국내·외 부작용보고건수를 참조하여 알로푸리놀, 항간질약, 항생제, 비스테로이드성소염진통제 등으로 제한하였고, 비교군(comparison, C)은 이들 약물을 사용하지 않은 자로 하였다. 결과변수(outcome, O)는 약물 복용자-비 복용자간 스티븐스-존슨증후군 발생위험도로 정의하였고, 추적관찰기간(timing of outcome measurement, T)이나 연구형태(setting, S)는 따로 제한하지 않았다. 연구설계(study design, SD)는 코호트연구, 환자-대조군연구, 무작위배정비교임상시험을 포함하였다.

Papay 등은 1968년에서 2009년 3Q 사이 미국 FDA에 보고된 부작용 데이터베이스를 이용하여 스티븐스-존슨증후군의 보고빈도에 대한 불균형분석(disproportionality analysis)을 수

행하였고, 알로푸리놀, 설파메톡사졸, 카르바마제핀, 포스페니도인, 라모트리진, 멜록시캄 등을 주요 의약품으로 제시하였다.<sup>1)</sup> Barvaliya 등은 2006년 1월에서 2009년 12월 사이 인도의 4개 3차병원에 스티븐스-존슨증후군으로 내원한 환자사례를 조사한 결과 원인약물이 항생제, 비스테로이드성소염진통제, 항간질약 순서로 나타났음을 발표하였다.<sup>8)</sup> 또한, 식품의약품안전청(1988년-2010년), 세계보건기구 옹살라모니터링센터(1969년-2012년 10월), 미국 식품의약품안전국(2011년 7월-2012년 6월)의 자발적부작용보고데이터베이스를 조사한 결과, 세 기관 모두에서 보고빈도 상위 10위에 속한 약물은 알로푸리놀(allopurinol), 카르바마제핀(carbamazepine), 라모트리진(lamotrigine), 페니토인(phenytoin), 아세트아미노펜(acetaminophen) 등이었다. 약효군 별로는 항간질약과 항생제가 각각 6개 성분으로 가장 많았고, 비스테로이드성소염진통제가 4개 성분으로 그 뒤를 이어 스티븐스-존슨증후군 보고빈도가 높게 나타났다. 따라서, 본 연구에서는 알로푸리놀, 항간질약, 항생제, 비스테로이드성소염진통제를 연구대상 약물로 선정하였다.

핵심질문을 선정한 후 문헌검색을 위하여 국외 데이터베이스로 Ovid에서 제공하는 MEDLINE(1946년 1월-2012년 5월)과 EMBASE(1974년 1월-2012년 5월)를, 국내 데이터베이스로 국가과학기술정보센터(NDSL), 한국과학기술정보연구원(KiSTi), 한국학술정보(KISS), KoreaMed, 한국의학논문메타데이터베이스(KMbase)를 활용하였다. 효과적인 검색을 위해 각각의 핵심질문(PICOTS-SD)에 대한 다중적, 대체적 용어들과 불리언연산자(AND, OR 등)를 사용하는 등 BMJ Clinical Evidence<sup>9)</sup>와 Scottish Intercollegiate Guideline Network<sup>10)</sup>에서 제공하는 검색전략을 참조하여 검색식을 작성했다. 국내 문헌검색은 KMLE 의학검색엔진<sup>11)</sup>의 한글의학용어를 이용하였다. 검색의 민감도를 높이기 위하여 모든 관찰연구가 포함되도록 하고, 출판언어와 연도에 제한을 두지 않았다. 검색한 문헌은 문헌관리 소프트웨어인 EndNote를 이용하여 정리하였다. 최종적으로 광범위한 문헌검색을 위해 선정된 검색용어는 Table 1과 같다(Appendix 1).

### 문헌 선정

전체 데이터베이스에서 검색된 문헌 중 중복을 제거하고, 선정 및 제외기준에 따라 제목과 초록을 검토하였다. 선택된 문헌은 도서관 방문, 인터넷 검색, 온라인 접속 등을 통해 전문을 확보하고, 환자-대조군연구와 코호트연구, 무작위배정비교임상시험 설계로 수행된 연구를 선별하였다. 해당 문헌에 대해서 연구질문, 연구방법, 연구대상군(포함·제외기준, 특징, 인원), 노출정의(환자-대조군연구), 결과변수정의(코호트연구, 무작위배정비교임상시험), 교란변수 정의, 결과 요약, 회사로부터 재정지원 여부, 기타(제외사유 등)항목에 맞추어 정리하여 평가한 후 최종 분석대상을 선정하였다. 총 4명의 연구자가 2명씩 한 팀이 되어 독자적으로 문헌을 선정하였고, 문헌을 평가하는 과정에 이견이 있는 경우 회의를 통하여 이

**Table 1. Search criteria and terms.**

PICOT-SD	Criteria	Search terms (ex. EMBase)
P Patient, Population	No limitation	-
I Intervention	Allopurinol, Antiepileptics, Antibiotics, NSAIDs	Generic names for drugs and drug classes
C Comparison, Control	Allopurinol, Antiepileptics, Antibiotics, NSAIDs non-users	-
O Outcome	Comparing SJS/TEN risk in drug (allopurinol, antiepileptics, antibiotics, NSAIDs) users vs. non-users	exp Stevens Johnson syndrome/ OR exp toxic epidermal necrolysis/ OR Lyell's disease.mp. OR exp erythema multiforme/
T Timing of outcome measurement	No limitation	-
S Setting	No limitation	-
SD Study Design	Cohort, Case-control study Randomized controlled trial (RCT)	Clinical study/ OR exp case control studies/ OR (case\$ and controls\$.tw. OR exp longitudinal study/ OR exp Retrospective study/ OR exp prospective study/ OR exp cohort analysis/ OR (Cohort adj (study or studies)).mp. OR cohort\$.tw. OR (Case control adj (study or studies)).tw. OR exp follow up/ OR (follow up adj (study or studies)).tw. OR (observational adj (study or studies)).tw. OR (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. OR Clinical trial/ OR Randomized controlled trial/ OR Randomization/ OR Single blind procedure/ OR Double blind procedure/ OR Crossover procedure/ OR RETRACTED ARTICLE/ OR Randomized controlled trial\$.tw. OR Rct.tw. OR Random allocation.tw. OR Randomly allocated.tw. OR Allocated randomly.tw. OR (allocated adj2 random).tw. OR Single blind\$.tw. OR Double blind\$.tw. OR (treble or triple) adj (blind\$).tw. OR Prospective study/ NOT ((Case study/ OR Case report.tw. OR Abstract report/ or letter/) AND ((animal\$ not human\$).sh,hw. OR (book or conference paper or editorial or letter or review).pt. not exp randomized controlled trial/ OR (random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not exp randomized controlled trial/))

건을 조정하였다. 연구자 2명의 독립적 개별수행과 제외사유 기록을 통하여 정확성과 투명성을 확보하고자 노력하였다.

### 자료 추출 및 질평가

최종 선정된 문헌 11편으로부터 서지정보, 연구설계, 대상 국가, 연구집단, 연구대상군의 특징, 연구참여인원, 추적관찰 기간(코호트연구, 무작위배정비교임상시험), 대상약물, 질평가 점수 등 각 논문에서 필요한 정보를 추출하였다. 연구결과에 대해서는 서지정보, 연구대상지수, 약물종류, 위험도를 표로 정리하였다. 단, Mockenhaupt 등(2003)<sup>12)</sup>의 문헌은 환자-대조군연구와 코호트연구 두 가지를 모두 포함하고 있었기 때문에, 각각을 1개의 연구로 간주하였다.

연구의 타당도를 평가하기 위한 질평가는 선정된 문헌의 대부분이 환자-대조군연구와 코호트연구임을 고려하여, 뉴캐슬-오타와 질평가척도(Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS)를 사용하였다.<sup>13)</sup> 뉴캐슬-오타와 질평가척도는 관찰적 연구의 질평가에 널리 활용되는 도구로서, 환자-대조군연구의 경우 선정기준 4개 항목, 비교성 평가 1개 항목, 노출 3개 항목 등 세 개의 범주로 구성되어 있고, 코호트연구의 경우 선정기준 4개 항목, 비교성 평가 1개 항목, 결과 3개 항목 등 세 개의 범주로 구성되어 있다. 선정문헌 중 무

작위배정비교임상시험 1편은 코호트연구에 대한 평가지표를 적용하였다. 해당 연구에서 근거의 질이 높다고 생각되는 경우 선정기준, 노출약물, 결과항목들에 대해서는 최대 '+' 1개, 비교성 항목은 최대 '+' 2개를 부여하고 최종적으로 총 '+'의 개수를 종합·평가하여 0-9점으로 나타내었다.

### 자료 분석 및 결과제시

최종 선정된 문헌 중 환자-대조군연구에 대해서는 비스테로이드성소염진통제, 항간질약, 항생제, 알로푸리놀 등 네 가지 약효(군)으로 분류하고 별도로 기간제한을 하지 않은 경우와 약물복용 시작 8주 이내로 제한한 경우로 나누어, 연구별로 보정된 대응위험도(adjusted odds ratio, 이하 aOR) 혹은 보정되지 않은 대응위험도(crude odds ratio, 이하 cOR)를 추출, 정리하여 제시하였다.

체계적 문헌고찰 결과 산출된 연구들의 요약통계치를 산출하기 위한 메타분석 수행을 고려할 때, 분석대상 연구의 수가 10개 미만인 경우 연구간 이질성, 비뿔림 등에 의한 영향이 클 것을 우려하여 적어도 6-10개 이상, 하위그룹 분석의 경우 최소 4개 이상의 연구를 포함한 경우에 분석할 것이 권장되고 있다.<sup>14)</sup> 따라서 본 연구에서는 연구대상자가 겹치지 않는 4개 이상의 환자-대조군연구에서 언급된 약물에 대

해 메타분석을 수행하여 각 약물별 스티븐스-존슨증후군 발생위험도를 산출하였다. 연구대상 데이터를 살펴본 결과, Halevy 등 (2008)<sup>15</sup>과 Mockenhaupt 등(2008)<sup>16</sup> 2개 연구, Roujeau 등 (1995)<sup>17</sup>, Rzany 등 (1999)<sup>18</sup>, Kaufman 등 (2001)<sup>19</sup>, Mockenhaupt 등(2003)<sup>12</sup> 등 4개 연구의 환자데이터가 일부 중복되었음을 알 수 있었다. 따라서 중복된 환자를 연구대상으로 한 문헌들을 제외하여 따져보았을 때, 4개 이상의 연구에 포함된 약물은 카르바마제핀, 페니토인, 알로푸리놀 등 세 가지였다.

포함된 연구 수가 적어 이질성이 존재할 것으로 예상하였기 때문에, 통계적 모델은 고정효과모형(fixed-effect model)과 무작위효과모형(random-effect model) 두 가지 방법 모두를 사용하였다. 메타분석은 Comprehensive Meta Analysis Ver.2 프로그램을 이용하여 수행하였고, 숲그림(forest plot)을 통해 효과추정치 및 신뢰구간을 제시하였다. 메타분석에 포함된 각 약물별로 문헌들의 출판비뒀림(publication bias) 유무를 파악하기 위하여 깔때기그림(funnel plot)을 그리고<sup>20</sup>, Begg와 Mazumdar의 순위상관방법과 Egger의 선형회귀방법을 통해 출판비뒀림의 정도를 통계적으로 검정하였다( $P<0.05$ ).<sup>21</sup>

최종 선정된 문헌 중 코호트연구와 무작위배정비교임상시험연구에서는 포함된 약물종류, 연구대상 환자(환자 수 또는 약물 사용량(DDD)), 스티븐스-존슨증후군 발생자 수 및 발생률 정보를 제시하였다.

## 연구결과

### 문헌검색 및 선정

기존 연구에 대한 검토결과와 자발적부작용보고 데이터베이스 검색결과에 따라 체계적 문헌고찰 수행을 위한 PICOTS-SD 중 노출의 기준을 알로푸리놀, 항간질약, 항생제, 비스테로이드성소염진통제로 정의하고, 국외, 국내 데이터베이스 검색을 각각 2012년 5월 30일과 31일에 수행하였다. 전자문헌검색을 통해 검색된 문헌은 국외 데이터베이스에서 2,085건(MEDLINE 314건, EMBASE 1,771건), 국내데이터베이스에서 629건(KMBase 122건, Kiss 206건, KoreaMed 195건, NDSL 85건, KISTi 21건)으로 총 2,714건이었다. 중복문헌 519건을 제외하고, 2,195건에 대해 제목과 초록의 내용을 검토한 후 선정·제외기준에 따라 2,144건을 배제하였다. 연구대상약물에 대한 문헌이 아닌 경우 394건, 약물유해반응으로 인한 스티븐스-존슨증후군에 대한 연구가 아닌 문헌 1,225건이었고, 525건은 연구설계가 다른 문헌이었다. 선정된 51건의 문헌에 대해 전문을 확보하여 2차 선택·배제기준을 적용한 결과 유전자나 메커니즘에 관한 연구, 스티븐스-존슨증후군 발생결과가 없는 연구, 환자데이터 중복인 연구 등 모두 40건의 연구가 제외되었다. 최종 선정된 11건의 연구 가운데, 코호트연구가 3건, 무작위배정비교임상시험 1건, 환자-대조군연구가 8건이었다(1개 문헌(Mockenhaupt 등, 2003)<sup>12</sup>)

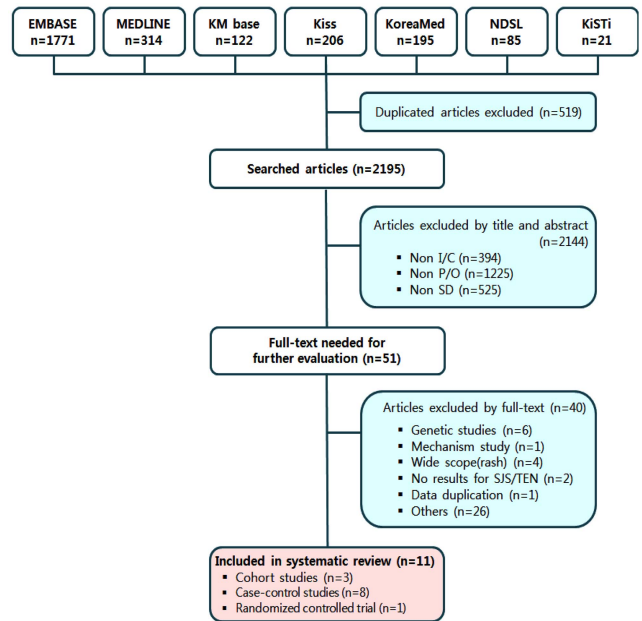


Fig. 1. Flow of the included studies in each stage of the literature search.

은 코호트연구와 환자-대조군연구 모두 포함(Fig. 1).

### 선정된 문헌의 개요 및 질평가 결과

약물부작용으로 발생한 스티븐스-존슨증후군 연구문헌 11건 중 코호트연구가 2건, 무작위배정비교임상시험 1건, 환자-대조군연구 7건이었다.

환자-대조군연구는 대부분 병원네트워크를 기반으로 이루어졌다. 수행된 국가별 건수를 보았을 때, 대만 2건(Lin 등, 2005<sup>22</sup>, Gau 등, 2008<sup>23</sup>), 미국 1건(Mockenhaupt 등, 2003<sup>12</sup>), 유럽 인지기반연구는 총 6건으로, EuroSCAR 연구데이터를 사용한 문헌이 2건 (Mockenhaupt 등, 2008<sup>16</sup>, Halevy 등, 2008<sup>15</sup>), SCAR 연구데이터를 사용한 문헌이 4건(Roujeau 등, 1995<sup>17</sup>, Rzany 등, 1999<sup>18</sup>, Kaufman 등, 2001<sup>19</sup>, Mockenhaupt 등, 2003<sup>12</sup>) 이었다(Table 2).

코호트연구에서는 원인약물을 알 수 있는 연구가 1건 (Mockenhaupt 등, 2003<sup>12</sup>), 알 수 없는 연구가 2건(Campos-Fernnde 등, 2005<sup>24</sup>, Hermndez-Salazar 등, 2006<sup>25</sup>)이었고, 무작위배정비교임상시험은 두 가지 치료법에 대한 연구(Judlin 등, 2010<sup>26</sup>)이었다(Table 3). 질평가를 수행한 결과 12개의 연구 모두 7-9점으로 충분히 타당하다고 평가되었다.

### 환자-대조군연구에서 보고된 약물별 위험도

모든 약물(군)에서 약물복용 시작 8주 이내에 스티븐스-존슨증후군이 발생할 대응위험도가 기간 제한을 두지 않은 경우의 대응위험도에 비하여 크게 나타났다. 연구자들은 성별, 나이, 지역, 병용약물, 방사선치료 여부, 혈관질환 유무, 인간

**Table 2. General characteristics of included case-control studies.**

Author (Year)	Nation, (Research group)	Research Characteristic	Participant		Drug	Score
			Case (n)	Control (n)		
Roujeau JC <i>et al.</i> (1995) <sup>17)</sup>	France, Italy Germany, Portugal (SCAR)	Conducted through extensive surveillance networks. Collection period: 1989.2-1993.1, hospital based. Half-life dependent exposure window. Considered duration of use. ( $\leq 8$ wks, $>8$ wks)	245	1,147	NSAIDs Antiepileptics Antibiotics Allopurinol Others	9
Rzany B <i>et al.</i> (1999) <sup>18)</sup>	France, Italy Germany, Portugal (SCAR)	Using participants data of Roujeau JC <i>et al.</i> (1995), Mockenhaupt M <i>et al.</i> (2003). Collection period: 1989-1995. Considered duration of use. ( $\leq 8$ wks, $>8$ wks)	73	28	Antiepileptics	9
Kaufman DW <i>et al.</i> (2001) <sup>19)</sup>	France, Germany Italy, Portugal (SCAR)	Using participants data of Roujeau JC <i>et al.</i> (1995), Mockenhaupt M <i>et al.</i> (2003). Collection period: 1989-1995.	373	1720	Salicylic acids	8
Mockenhaupt M <i>et al.</i> (2003) <sup>12)</sup>	France, Italy Germany, Portugal (SCAR)	Conducted through extensive surveillance networks Collection period: 1989-1995, hospital based. Considered duration of use. ( $\leq 8$ wks, $>8$ wks)	181	114	NSAIDs Carbamazepine Allopurinol Amoxicillin	9
	U.S.A.	Data source: FDA Spontaneous reporting system database. Collection period: 1980-1997.	2,840 cases (3,791 drugs)		NSAIDs	
Lin MS <i>et al.</i> (2005) <sup>22)</sup>	Taiwan (National Taiwan University Hospital)	Data source: The admission database of a university teaching hospital. Collection period: 1998.1-2001.6.	35	105	Antiepileptics Allopurinol	9
Gau SS <i>et al.</i> (2008) <sup>23)</sup>	Taiwan (National Taiwan University Hospital)	Data source: Taiwan's National Health Insurance Research Database. Collection period: 1997-2004. Research object: Patients with bipolar disorder.	72	288	NSAIDs Antiepileptics Antibiotics Allopurinol Others	8
Halevy S <i>et al.</i> (2008) <sup>15)</sup>	Austria, France, Israel, Germany, Italy, the Nether- lands (EuroSCAR)	Data source: Actively detected in a network of about 1800 hospitals. Collection period: 1997.4~2001.12.	66	28	Allopurinol	8
Mockenhaupt M <i>et al.</i> (2008) <sup>16)</sup>	Austria, France, Israel, Germany, Italy, the Netherlands (EuroSCAR)	Data source: Actively detected in a network of about 1800 hospitals. Collection period: 1997.4~2001.12. Considered duration of use. ( $\leq 8$ wks, $>8$ wks)	379	1,505	NSAIDs Antiepileptics Antibiotics Allopurinol Others	7

면역결핍바이러스(HIV)감염 여부, 헤르페스바이러스(herpes virus)감염 여부, 자가면역질환 유무 등을 결과에 영향을 미칠 수 있는 변수로 정의하고, 자료를 통계적으로 다변량분석할 때 보정변수로 사용하였다.

#### 1) 비스테로이드성소염진통제

비스테로이드성소염진통제 중에서 옥시카메열 약물을 복용할 때 스티븐스-존슨증후군이 발생할 상대위험도(aOR)는 1.0-34.0으로 나타났다. 특히, 약물복용 시작 8주 이내로 제한한 경우 상대위험도(cOR)는 118.0까지 높아졌다. 각 성분군별 상대위험도를 보면(aOR), 프로피온산(propionic acid)계열의 경우 1.1-1.9, 피라조론계(pyrazolones)는 2.0-3.1, 페남산계(fenamates) 2.3, 아세트산유도체(acetic acid derivatives) 1.0-5.6, 니메술리드(nimesulide)는 5.0 등이었고, 살리실산유도체(salicylates)의 경우 아스피린(aspirin)을 복용할 때 상대

위험도가 1.5-1.6배 증가하는 등, 1.3-3.2 사이의 상대위험도를 보였다. 아세트아미노펜은 미사용군에 비하여 0.6-9.3배 증가된 스티븐스-존슨증후군 발생 상대위험도를 보였는데, 프랑스환자에서 상대위험도는 0.6인 반면, 다른 유럽국가(이탈리아, 독일, 포르투갈) 환자에서 상대위험도는 9.3으로 약 16.0배 높게 보고되었다. 마지막으로 Cox-2억제제(Cox-2 inhibitors)의 스티븐스-존슨증후군 상대위험도(cOR)는 4.0으로 나타났다. 복용 시작 8주 이내로 제한한 경우 상대위험도는 옥시카메열 118.0, 프로피온산 5.4, 아세트산유도체 9.2 등으로 기간 제한을 두지 않은 경우에 비해 위험도가 증가하였다(Table 4).

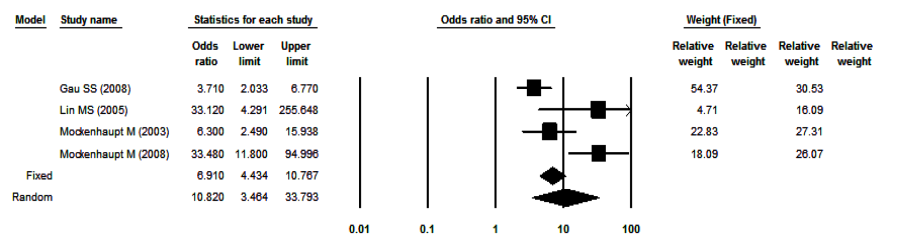
#### 2) 항간질약

카르바마제핀은 알로푸리놀과 함께 가장 많은 연구(6개)에서 대상 약물로 포함되었는데, 스티븐스-존슨증후군의 발생

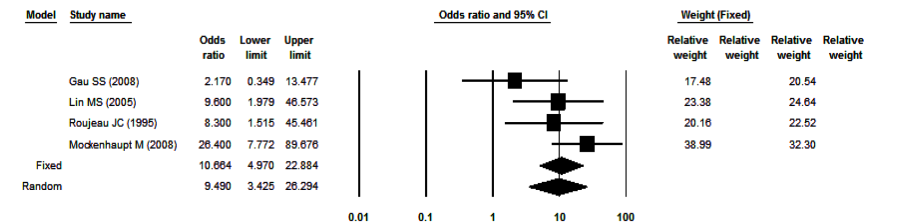
**Table 3. General characteristics of included cohort studies and randomized controlled trial.**

Author (Year)	Study design	Nation, (Research group)	Research Characteristic	Participant (n)	Follow-up (month)	Drug	Score
Mockenhaupt M <i>et al.</i> <sup>12)</sup> (2003)	Cohort study	Germany (SCAR)	Data source: German registry for severe skin reactions. Period: 1992-2000.	950	128	NSAIDs Antiepileptics Antibiotics Allopurinol	7
Mara del Mar Campos-Fernandez <i>et al.</i> (2005) <sup>24)</sup>	Cohort study	Mexico (Instituto Nacional de Ciencias Meicas y Nutricion Salvador Zubiran)	Population: Hospitalized patients at the general ICU of an adult tertiary care center. Period: 2003.3.1.-2003.10.31.	190	8	No information provided.	7
Amparo Hernandez-Salazar <i>et al.</i> (2006) <sup>25)</sup>	Cohort study	Mexico (Instituto Nacional de Ciencias Meicas y Nutricion Salvador Zubiran)	Population: All hospitalized patients at a tertiary care center. Period: 2000.2.-2000.11.	4,785	10	No information provided.	7
Judlin P <i>et al.</i> (2010) <sup>26)</sup>	RCT	China, Indonesia, Philippines, South Korea, Pakistan, Taiwan, Thailand (Peking University First Hospital, Bayer Schering Pharma)	Population : Asian women (aged 18years) with uncomplicated pelvic inflammatory disease (uPID). Period: 2007.12.-2008.5.	460	16	Moxifloxacin vs Levofloxacin + Metronidazole (Antibiotics)	7

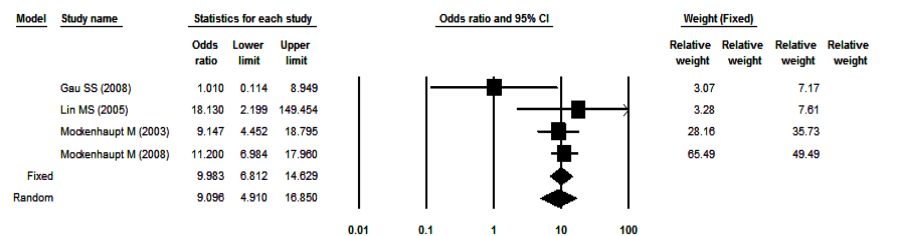
**1) Carbamazepine**



**2) Phenytoin**



**3) Allopurinol**



**Fig. 2. Forest plot for the association between drugs and drug-induced Stevens-Johnson Syndrome in case-control studies.**

상대위험도(aOR)를 3.1배에서 302.0배까지 높이는 것으로 나타났다. 각 약물별 보정상대위험도(aOR)는 발프로에이트 (valproate)가 2.8-8.3, 페니토인이 1.6-291.0, 페노바르비탈 (phenobarbital)은 8.7-16.0, 라모트리진이 8.6이었다. 복용 시

작 8주 이내로 제한한 경우 상대위험도(cOR)는 발프로에이트가 24.0, 페노바르비탈 71.0, 라모트리진 25.0 등으로 기간 제한을 두지 않은 경우에 비해 스티븐스-존슨증후군이 발생할 상대위험도가 높았다(Table 4). 메타분석을 시행한 결과

상대위험도의 통합추정치(overall OR)는 카르바마제핀이 11(95% CI: 3.5-34), 페니토인은 9.5(95% CI: 3.4-26)로 나타났다(Figure 2). 출판비뒤림 평가를 위하여 카르바마제핀 분

석에 포함된 문헌들에 대해 Begg와 Mazumdar의 순위상관 검정과 Egger의 선형회귀검정을 수행한 결과 p값은 각각 0.308 과 0.223으로 통계적으로 유의하지 않았다. 페니토인

**Table 4. Odds ratios for association between use of drug and Stevens-Johnson Syndrome.**

Drug(class)	Author, year	Case	Control	Crude		Adjusted		Note
				OR	CI	OR	CI	
NSAIDs								
Oxicams	Roujeau JC (1995)	15/245	4/1,147	18.0		22.0	6.2-74.0	
		15	1	72.0	25.0-209.0			≤ 8wks*
	Mockenhaupt M (2003)	25/181	4/114			34.0	11.0-105.0	
		24	1	118.0	19.0-4871.0			≤ 8wks
Gau SS (2008)	6/72	11/288	2.2	0.8-5.9	1.0	0.3-3.6		
Mockenhaupt M (2008)	11/379	7/1,505	6.4	2.5-17.0	16.0	4.9-52.0		
	11	3	15.0	4.1-54.0	50.0	12.0-211.0	≤ 8wks	
Propionic acid	Roujeau JC (1995)	12/245	13/1,147	4.5		1.7	0.6-5.3	
		10	9	5.4	2.4-12.0			≤ 8wks
	Mockenhaupt M (2003)	16/181	19/114			1.9	0.7-5.0	
		13	13			3.9	1.3-11.0	≤ 8wks
Gau SS (2008)	12/72	36/288	1.4	0.7-3.0	1.1	0.4-2.7		
Mockenhaupt M (2008)	16/379	35/1,505	1.9	1.0-3.4	1.5	0.6-3.4		
Pyrazolones	Roujeau JC (1995)	7/245	16/1,147	2.1		2.0	0.6-6.8	
	Mockenhaupt M (2008)	18/379	15/1,505	5.0	2.5-9.9	3.1	1.2-7.7	
Fenamates	Gau SS (2008)	13/72	24/288	2.4	1.2-5.0	2.3	0.9-5.8	
Salicylates	Roujeau JC (1995)	32/245	80/1,147	2.0		1.3	0.7-2.4	
	Kaufman DW (2001)	47/373	133/1,720	1.7		1.3	0.8-2.2	
	Gau SS (2008)	9/72	16/288	2.6	1.1-6.4	3.2	1.0-10.0	
Acetic acid derivatives	Gau SS (2008)	21/72	52/288	1.9	1.0-3.3	1.0	0.4-2.2	
		27/379	21/1,505	5.4	3.0-10.0	5.6	2.6-12.0	
	Mockenhaupt M (2008)	24	11	9.2	4.5-19.0	13.0	5.2-31.0	≤ 8wks
Acetaminophen	Roujeau JC (1995)	26/245	72/1,147	1.8		0.6	0.2-1.3	France
		22/245	16/1,147	8.0		9.3	3.9-22.0	Others
	Gau SS (2008)	40/72	105/288	2.2	1.3-3.8	1.7	0.8-3.4	
		88/379	216/1,505	1.8	1.4-2.4	1.9	1.2-2.8	
Nimesulide	Mockenhaupt M (2008)	5/379	3/1,505	4.0	0.8-20.0	5.0	0.7-36.0	
		3	3	6.7	1.6-28.0	6.0	1.0-3.8	≤ 8wks
Cox-2 inhibitors	Mockenhaupt M (2008)	1/379	1/1,505	4.0	0.3-6.4			
Antiepileptics								
Carbamazepine	Roujeau JC (1995)	13/245	6/1,147	11.0		12.0	3.5-38.0	
	Rzany B (1999)	18/73	0/28	120.0	34-∞			≤ 8wks
	Mockenhaupt M (2003)	22/181	13/114			6.3	2.5-16.0	
		19	0	130.0	23-∞			≤ 8wks
	Lin MS (2005)	11/35	1/105	33.0	4.3-256	302.0	14.0-6700.0	
	Gau SS (2008)	26/72	38/288	3.7	2.0-6.8	3.1	1.5-6.4	
	Mockenhaupt M (2008)	31/379	4/1,505	33.0	12.0-95.0	72.0	23.0-225.0	
29		0	>32.0				≤ 8wks	

**Table 4. Odds ratios for association between use of drug and Stevens-Johnson Syndrome (continued).**

Valproate	Roujeau JC (1995)	10/245	4/1,147	12.0		8.3	1.8-40.0	
		4	0	$\infty$	4.3- $\infty$			$\leq 8$ wks
	Rzany B (1999)	4/73	0/28	24.0	5.9- $\infty$			$\leq 8$ wks
	Gau SS (2008)	18/72	39/288	2.2	1.1-4.2	2.8	1.3-5.9	
Phenytoin	Roujeau JC (1995)	8/245	3/1,147	13.0		8.3	1.5-45.0	
		9	0	$\infty$	11.0- $\infty$			$\leq 8$ wks
	Rzany B (1999)	14/73	0/28	91.0	26- $\infty$			$\leq 8$ wks
	Lin MS (2005)	7/35	3/105	9.6	2.0-47.0	291.0	9.2-9239.0	
	Gau SS (2008)	2/72	4/288	2.2	0.4-14.0	1.6	0.2-15.0	
	Mockenhaupt M (2008)	19/379	3/1,505	26.0	7.8-90.0	17.0	4.1-68.0	
	17	0	$>17.0$				$\leq 8$ wks	
Phenobarbital	Roujeau JC (1995)	28/245	9/1,147	15.0		8.7	3.2-23.0	
		18	2	45.0	19.0-108.0			$\leq 8$ wks
	Rzany B (1999)	23/73	2/28	5.7	16.0-360.0	59.0	12.0-302.0	$\leq 8$ wks
	Mockenhaupt M (2008)	20/379	5/1,505	17.0	6.2-45.0	16.0	5.0-50.0	
	17	1	71.0	9.4-532.0			$\leq 8$ wks	
Lamotrigine	Rzany B (1999)	3/73	0/28	25.0	5.6- $\infty$			$\leq 8$ wks
	Gau SS (2008)	2/72	2/288	4.0	0.6-28.0	8.6	0.65-113.0	
	Mockenhaupt M (2008)	14/379	0/1,505	$>14.0$				$\leq 8$ wks
Antibiotics								
Quinolones	Roujeau JC (1995)	11/245	5/1,147	11.0		10.0	2.6-38.0	
		11	2	18.0	7.0-46.0			$\leq 8$ wks
	Gau SS (2008)	0/72	2/288					
	Mockenhaupt M (2008)	13/379	5/1,505	11.0	3.8-30.0	6.9	1.8-27.0	
Sulfonamides	Roujeau JC (1995)	32/245	1/1,147	172.0	75.0-396.0			
		29	1	156.0	66.0-367.0			$\leq 8$ wks
	Gau SS (2008)	8/72	24/288	1.4	0.6-3.3	0.8	0.3-2.6	
	13/379	1/1,505	53.0	7.0-410.0				
Amino - penicillins	Roujeau JC (1995)	15/245	12/1,147	6.2	3.1-12.0	6.7	2.8-5.2	$\leq 8$ wks
	Gau SS (2008)	6/72	10/288	2.4	0.9-6.6	2.5	0.7-8.5	
	Mockenhaupt M (2008)	18/379	18/1,505	4.1	2.1-8.0	2.4	1.0-5.9	
Cephalosporins	Roujeau JC (1995)	14/245	3/1,147	23.0		14.0	3.2-59.0	$\leq 8$ wks
	Gau SS (2008)	16/72	37/288	2.1	1.0-4.1	1.2	0.5-3.1	
	Mockenhaupt M (2008)	19/379	7/1,505	11.0	4.7-27.0	7.3	2.4-22.0	
Macrolides	Gau SS (2008)	6/72	12/288	2.1	0.8-5.9	2.5	0.7-9.5	
	Roujeau JC (1995)	6/245	5/1,147	5.7		1.6	0.2-13.0	
	Mockenhaupt M (2008)	18/379	10/1,505	7.5	3.4-16.0	6.8	2.6-18.0	
Tetracyclines	Roujeau JC (1995)	5/245	4/1,147	6.0		8.1	1.5-43.0	
	Gau SS (2008)	2/72	18/288	0.4	0.1-1.9	0.3	0.0-1.9	
	Mockenhaupt M (2008)	7/379	5/1,505	5.6	1.8-18.0	6.3	1.6-25	
Imidazole -derivatives	Gau SS (2008)	3/72	16/288	0.7	0.2-2.7	0.4	0.1-2.3	
	Roujeau JC (1995)	5/245	1/1,147	24.0	5.5-104.0			



**Table 4. Odds ratios for association between use of drug and Stevens-Johnson Syndrome (continued).**

Anti-gout (Allopurinol)								
Allopurinol	Roujeau JC (1995)	13/245	11/1,147	5.6		5.5	2.0-15.0	
		11	1	52.0	16.0-167.0			≤ 8wks
	Mockenhaupt M (2003)	28/181	18/114			9.1	4.5-19.0	
		22	1	109.0	63.0-161.0			≤ 8wks
	Lin MS (2005)	6/35	2/105	18.0	2.2-149.5	187.0	6.4-5458.0	
	Gau SS (2008)	1/72	4/288	1.0	0.1-9.0	1.0	0.1-12.0	
	Halevy S (2008)	9/379	12/1,505	3.5	1.5-8.5	3.0	1.1-8.4	<200 mg/d
		49/379	11/1,505	21.0	11-41.0	36.0	17.0-76.0	≥200 mg/d
		56/379	1/1,505	261.0	36.0-∞			≤ 8wks
	Mockenhaupt M (2008)	66/379	28/1,505	11.0	7.0-18.0	18.0	11.0-32.0	
56		1	261.0	36.0-∞			≤ 8wks	

≤ 8wks\* : Duration of drug use.

역시 두 검정결과 각각  $p=0.089$ ,  $p=0.055$ 로 모두 유의하지 않게 나타났다.

### 3) 항생제

설펜아미이드계(sulfonamides) 약물의 상대위험도(cOR)는 1.4-172.0로 연구간 결과의 차이가 컸고, 이미다졸유도체(imidazole derivatives)는 0.7과 2.4로 나타나 연구마다 일치하지 않는 결과를 나타내었다. 퀴놀론계(quinolones)의 상대위험도(aOR)는 6.9-10.0이었고, 복용 시작 8주 이내로 제한한 경우에는 18.0(cOR)으로 높게 나타났다. 아미노페니실린계열(aminopenicillins)과 세팔로스포린계(cephalosporins) 항생제에서 기간제한을 하지 않은 경우 상대위험도(aOR)는 각각 2.4-2.5, 1.2-7.3 이었으나, 8주 이내로 제한한 결과는 각각 6.7, 14.0배까지 높아졌고, 마크로라이드계(macrolides) 항생제는 스티븐스-존슨증후군이 발생할 상대위험도를 1.6-6.8배 증가시키는 것으로 나타났다. 한편, 테트라사이클린계(tetracyclines)의 상대위험도는 0.3-8.1이었다(Table 4).

### 4) 알로푸리놀

스티븐스-존슨증후군의 주요 원인약물로 가장 잘 알려져 있는 알로푸리놀은 질병발생의 상대위험도를 1.0-18.0배 증가시키는 것으로 나타났다. 카르바마제핀과 함께 가장 많은 문헌(6개)에서 연구대상약물로 포함하였는데, 특히 용량별로 나누어 분석시 상대위험도(aOR)는 하루 200 mg 이상 복용한 군에서 36.0, 200 mg 이하로 복용한 군에서는 3.0으로, 약 12.0배 높게 나타난 것을 알 수 있었다. 또한, 복용시작 8주 이내로 제한한 경우 상대위험도(cOR)가 261.0으로, 특히 복용 초기에 스티븐스-존슨증후군 발병 위험성이 더욱 높다는 것을 확인하였다(Table 4). 분석에 포함된 문헌들에 대해 메타분석결과 상대위험도의 통합추정치는 9.1(95% CI: 4.9-17)이었다(Fig. 2). 출판비뒤림에 대한 Begg와 Mazumdar의 순위상관검정과 Egger의 선형회귀검정을 수행한 결과  $p$ 값은

각각 0.308 과 0.457로 통계적으로 유의하지 않았다.

### 5) 기타 연구에 포함된 약물

선정된 문헌의 연구결과에는 본 연구의 대상으로 정의한 약물 이외에도 다양한 약물(군)들에 대한 스티븐스-존슨증후군 발생 상대위험도(cOR)가 함께 제시되어 있었다. 세르트랄린(sertraline) 4.8(95% CI: 1.5-16.0), 판토프라졸(pantoprazole) 18.0(95% CI: 3.9-85.0), 클로르메자논(chlormezanone) 62.0(95% CI: 21.0-188.0), 그리고 트라마돌(tramadol) 20.0(95% CI: 4.4-93.0) 등이 통계적으로 유의한 상대위험도를 나타내었다. 코티코스테로이드계 약물은 질병이 발생할 상대위험도를 8.2-12.0배 증가시키고, 특히 복용시작 8주 이내에는 54.0배 증가하였다. 대표적으로, 프레드니솔론의 상대위험도는 5.1(복용 시작 8주 이내 17.0), 텍사메타손은 106.0(95% CI: 14.0-786.0)으로 나타났다.

### 코호트연구 및 무작위배정비교임상시험

최종 선정된 코호트연구 문헌은 총 3건으로 발생률은 알 수 있으나 원인약물을 알 수 없는 문헌이 2건, 약물별 상대위험도를 알 수 있는 문헌이 1건(Mockenhaupt 등, 2003<sup>12</sup>) 뿐이었다. 무작위배정비교임상시험(Judlin 등, 2010<sup>26</sup>)은 두 약물을 비교한 문헌이었다. Mockenhaupt 등, 2003<sup>12</sup> 연구에서는 스티븐스-존슨증후군의 발생률이 카르바마제핀의 경우 100만 DDD(defined daily dose)당 0.04명, 옥시캄계 비스테로이드성소염진통제, 알로푸리놀, 아목시실린의 경우 각각 100만 DDD당 0.03명으로 나타났다. Campos-Fernandez 등, 2005<sup>24</sup>은 3차병원 집중치료실에 입원한 환자에서 스티븐스-존슨증후군과 다형홍반의 발생률을 관찰한 결과 각각 1.05%와 2.63%로 보고되어, 일반인구에 비하여 높은 발생률을 보임을 보고하였다. 입원환자 중 피부질환 관련 부작용 발생률을 관찰한 Hernandez-Salazar 등, 2006<sup>25</sup>의 연구결과, 약물에

**Table 5. Cohort studies and randomized controlled trial that reported the association between drug exposure and Stevens-Johnson Syndrome.**

Author (year)	Study design	Drug	Study population(n)	Patient(n)	Incidence rate
			DDD* (millions)		Incidence (/1,000,000 DDD)
Mockenhaupt (2003)	Cohort study	Oxicams	348	11	0.03
		Ibuprofen	788	10	0.01
		Diclofenac	3,041	36	0.01
		Indomethacin	312	5	0.02
		Carbamazepine	955	38	0.04
		Allopurinol	2,744	79	0.03
		Amoxicillin	468	14	0.03
Mara del Mar Campos-Fernnde (2005)	Cohort study	No information provided.	190	SJS 2 EM 5	1.05 (%) 2.63 (%)
Amparo Hernandez-Salazar (2006)	Cohort study	No information provided.	4,785	SJS 2 TEN 1 EM 1	0.04 (%) 0.02 (%) 0.02 (%)
Judlin P (2010)	RCT <sup>†</sup>	Moxifloxacin	228	3	1.32 (%)
		Levofloxacin + Metronidazole	232	1	0.43 (%)

\* DDD (Defined Daily Doses)

<sup>†</sup>Randomized controlled trial

의해 발생한 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사증, 다형 홍반은 각각 0.04%, 0.02%, 0.02%이었다. Judlin 등, 2010<sup>26)</sup>은 아시아 여성 중 단순골반염질환(uncomplicated pelvic inflammatory disease, uPID) 환자를 대상으로 모시플록사신(moxifloxacin) 단일투여군과 레보플록사신(levofloxacin) 및 메트로니다졸(metronidazole) 병용투여군을 비교한 결과, 단일제를 투여한 경우(1.32%)에 병용투여한 경우(0.43%) 보다 스티븐스-존슨증후군 발생률이 더 높게 나타났다(Table 5).

## 고찰 및 결론

스티븐스-존슨증후군은 발생가능성을 예측하기 어렵고 영구적인 후유증을 남기거나 사망에 이를 수 있을 정도로 치명적이다. 다양한 원인에 의해 발생하지만 그 중에서도 의약품이 중요한 원인이 되는 경우가 많다.<sup>1),17)</sup> 세계보건기구의 옵살라모니터링센터(WHO-UMC)에 1969년-2012년 9월 중 보고된 스티븐스-존슨증후군 관련 약물-유해사례 조합은 81,238건으로, 항간질약과 항생제, 비스테로이드성 소염진통제, 알로푸리놀이 다빈도로 보고되고 있다. 따라서, 의약품을 사용한 후 스티븐스-존슨증후군 발생위험이 알려진 의약품과 그 위험도를 체계적으로 파악하여, 적절한 조기대응 방안을 마련하는 것이 중요하다.

이에 본 체계적 문헌고찰에서는 스티븐스-존슨증후군을 유발하는 주요 약물(군)의 위험도를 파악하는 것을 목적으로

하였으며, 비스테로이드성 소염진통제, 항생제, 항간질약, 알로푸리놀을 대상약물(군)로 하여 보정·보정되지 않은 상대 위험도 또는 발생률을 파악하였다. 환자-대조군연구 8개, 코호트연구 3개, 무작위배정비교임상시험 1개로 최종 11개의 문헌이 선정되었다. 약물(군)별로 조금씩 위험도의 차이는 있었으나, 비스테로이드성 소염진통제, 항생제, 항간질약, 알로푸리놀 모두에서 약물복용 시작 8주 이내로 제한하였을 때 스티븐스-존슨증후군의 발생 상대위험도가 크게 증가하는 것으로 나타났다. 비스테로이드성 소염진통제의 기간제한을 하지 않은 경우 상대위험도(aOR)는 0.6-34.0 사이로 나타났는데, 특히 옥시캠 계열의 약물을 8주 이내 복용한 경우 상대위험도가 최고 118.0배(95% CI: 19.0-4,871.0, cOR) 높아졌으며, 코호트연구결과 발생률 역시 1,000 DDD 당 30명으로 가장 크게 나타났다. 항간질약의 복용기간 전체에서 상대위험도 범위는 1.6-302.0으로 거의 모든 연구에서 유의하게 높은 스티븐스-존슨증후군 발생 상대위험도를 보였다. 4개 이상에 연구에 포함되어 메타분석을 수행한 세 가지 약물(카르바마제핀, 페니토인, 알로푸리놀)의 상대위험도 통합추정치는 각각 11(95% CI: 3.5-34), 9.5(95% CI: 3.4-26), 9.1(95% CI: 4.9-17)로 모두 통계적으로 유의하게 높은 수치가 나타났다. 따라서 이들 약물의 처방·조제 시 특별히 주의가 필요하며, 이들 약물을 사용하는 환자들에서는 낮은 발생률에도 불구하고 스티븐스-존슨증후군이 발생할 가능성을 염두에 둔 세심한 모니터링으로 초기증상에 대한 조기발견이 중요할 것으로

보인다.

코호트연구결과 역시 카르바마제핀 복용 시 발생률이 1,000 DDD 당 40명으로 연구대상 약물 가운데 가장 높은 수치를 보였다. 항생제와 알로푸리놀의 스티븐스-존슨증후군 발생률은 1,000 DDD 당 30명이었고, 상대위험도(aOR)는 각각 0.3-10.0, 1.0-187.0 사이로 나타났다. 특히 알로푸리놀은 하루 200 mg 이상 복용한 경우 질병이 발생할 상대위험도가 200 mg 이하로 복용한 경우에 비해 12배 증가하였는데, 이 약물이 특히 신장기능에 따라 용량조절이 필요한 성분임을 감안할 때,<sup>25)</sup> 신장에 환자에서는 체내농도 조절에 주의가 필요할 것으로 사료된다.

스티븐스-존슨증후군의 발생위험에 인종별 차이가 있을 가능성도 다수 제기되고 있다.<sup>28),29)</sup> 본 연구에 포함된 문헌 중 아시아지역 인구를 대상으로 수행된 것은 환자-대조군연구 두 가지와 무작위배정비교임상시험 한 가지였다. Lin 등(2005)<sup>22)</sup>은 대만 국립병원 전산자료를 이용하여 카르바마제핀, 페니토인, 알로푸리놀, 기타약물 등으로 분류하여 스티븐스-존슨증후군 발생 상대위험도를 제시하였는데, 카르바마제핀의 상대위험도(aOR)는 302.0(95% CI: 14.0-6700.0), 페니토인은 2,918.0(95% CI: 9.0-9239.0) 등으로 유럽에서 진행된 타 연구결과들에 비해 매우 높게 나타났다. 대만건강보험청구자료 분석을 통해 스티븐스-존슨증후군 발생 상대위험도를 비교한 Gau 등, 2008<sup>23)</sup>의 연구결과 역시 항경련제 복용 시 위험성이 높았으며 특히, 카르바마제핀의 경우 아세트아미노펜제제와 병용시 상대위험도가 카르바마제핀 단독복용에 비하여 41.0배 높게 나타났다. 연구자들은 HLA-B\*1502 유전자 효과 때문에 아시아인종에서 카르바마제핀 복용으로 인한 스티븐스-존슨증후군의 발생위험이 높다고 설명하였다. 본 체계적 문헌고찰의 선정·제외과정에서 탈락된 연구들에서도 스티븐스-존슨증후군의 발생과 HLA 대립유전자 간 연관성에 대해 제시하고 있었는데, HLA-B\*5801과 HLA-B\*1502가 각각 알로푸리놀과 카르바마제핀으로 인한 스티븐스-존슨증후군 발생과 높은 관련성이 있음을 보고하였다. 이 대립유전자군과 다른 대립유전자군을 비교한 결과 상대위험도(aOR)는 HLA-B\*5801-알로푸리놀의 경우 348.0-394.0, HLA-B\*1502-카르바마제핀의 경우 55.0-72.0로 월등히 높았는데, 특히 동양인(홍콩, 태국, 말레이시아, 필리핀: 15.0% 이상, 대만: 약 10.0%, 중국 북부: 4.0%)에서 양성률이 높다는 연구결과도 있었고,<sup>28),29)</sup> 카르바마제핀의 경우 스티븐스-존슨증후군을 포함한 중대하고 치명적인 피부반응이 아시아인에서 백인에 비해 약 10배 높게 나타났다는 보고도 있었다.<sup>30)</sup> 미국 식품의약품안전국에서는 이러한 연구결과를 반영하여 유전학적으로 위험군에 해당하는 아시아인종에서는 카르바마제핀 성분 함유 제품의 투여를 시작하기 전에 유전자스크리닝 검사를 할 것을 권고한 바 있다.<sup>31)</sup> 하지만 한국인 24명을 대상으로 한 연구(Kim 등, 2011)<sup>32)</sup> 결과 한국인의 HLA-B\*1502 양성률은 0.2-0.3%로 매우 낮아, 오히려 HLA-B\*1511 대립유

전자에서 상대위험도가 18.0(95% CI: 2.0-141.0)로 가장 크게 나타났다. 또한, 2001년 6월 3일에서 2011년 6월 12일 사이에 스티븐스-존슨증후군으로 1개 대학병원에 입원한 환자 82명을 대상으로 한 Kim 등(2012)<sup>33)</sup>의 연구에 따르면 약물유해반응으로 발생한 환자가 43명(52.4%)이었고, 약물군 별로는 항간질약 12명(14.6%), 항생제 9명(11.0%), 비스테로이드성소염진통제 5명(6.1%) 등으로 나타났는데, 특히 카르바마제핀 복용으로 인한 스티븐스-존슨증후군 환자가(7명, 8.5%) 가장 많았으며, 폐렴 증상이 나타난 경우 사망위험이 26.0배 증가하였다. 이와 같이 스티븐스-존슨증후군은 특히 아시아인종에서 높은 위험도를 보인다고 알려져 있으나, 국내 연구는 극히 드문 실정이다. 따라서 한국인 대상의 스티븐스-존슨증후군 유발약물 또는 질병위험군 등을 파악하여, 이를 근거로 필요 시 유전자 스크리닝 검사를 실시하도록 하는 등 질병예방을 위한 적절한 조치가 필요하다.

본 연구는 주요 원인약물로 대상약물(군)을 제한한 검색을 실시하였고, 연구결과를 정리함에 있어 상대위험도로서 비조정 대응위험도(crude OR)와 조정 대응위험도(adjusted OR) 중 한 값만 제시한 문헌들도 있어 제시된 결과수치 간 이질성이 있었다. 또한, 한 가지 약물 당 10개 이하(최대 4개)의 문헌에 불과하고, 교란변수의 통제가 연구마다 동일하게 이루어지지 않았으며, 스티븐스-존슨증후군의 진단방법이나 노출기간 정의 등이 다양하였기 때문에 메타분석의 타당성을 확보하기에는 한계가 있었다. 또한 출판비뒤림 여부 평가를 위하여 수행한 Begg와 Mazumdar의 순위상관검정과 Egger의 선형회귀검정방법에서도 통계적으로 유의한 수치가 산출되지 않아 수치상으로는 출판비뒤림이 존재하지 않는 것으로 나타났으나, 메타분석에 포함된 일차연구의 수가 적어 통계적 검정력의 한계가 존재하였을 가능성을 배제할 수 없다. 이와 같이 스티븐스-존슨증후군의 발생과 관련된 상대위험도의 크기와 관련하여 일차연구의 수가 절대적으로 부족하며, 특히 국내를 비롯한 아시아 인종을 대상으로 수행한 연구가 부족한 실정이므로, 근거 마련을 위한 일차연구 수행이 활성화 되어야 할 것이다. 이를 위해 국내 스티븐스-존슨증후군 발생과 관련된 의약품과 그 위험도의 크기, 유전적 특징 등을 파악하기 위한 연구가 필요하다. 효과적인 환자등록체계를 구축하여 국내 스티븐스-존슨증후군 환자현황과 원인요인을 파악하고, 병원진료자료 및 건강보험심사평가원 청구자료 등을 연계하여 관련된 약물현황을 조사하며, 유전적 요인을 파악하기 위한 체계적인 연구가 수행되어야 한다.

일본 후생노동성에서는 2012년 4월 스티븐스-존슨증후군에 대한 대처방안의 하나로 관련학회와 협력을 통해 '대응매뉴얼'을 발간한 바 있다. 치료가 늦어져 증상이 심각해지는 것을 막기 위해 항생제, 항간질약, 해열진통소염제, 통풍치료제, 종합감기약 등의 의약품을 투여·판매할 때, 환자에게 스티븐스-존슨증후군의 초기증상을 설명하고 증상 발생 시 신속하게 의료기관을 찾도록 하기 위한 것이다.<sup>34)</sup> 우리나라에서도

본 연구에서 보고된 주요 약물과 상대위험도를 관련 의약전문가에 홍보하여 활용토록 하고, 조기진단 및 대응매뉴얼 등을 개발하여 치료의 질을 높이고, 환자의 인지도를 향상시키려는 노력이 함께 이루어져야 할 것이다.

## 참고문헌

- Papay J, Yuen N, Powell G, *et al.* Spontaneous adverse event reports of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: detecting associations with medications. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2012; 21: 289-96.
- Tan SK, Tay YK. Profile and pattern of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a general hospital in Singapore: treatment outcomes. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 62-6.
- Mockenhaupt M. Severe cutaneous adverse reactions, In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. *Braun-Falco's Dermatology*, 3rd ed. Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag, 2008: 473-83.
- Auquier DA, Mockenhaupt M, Naldi L, *et al.* Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1019-24.
- 주민우(2012 May 20). “日, 감기약 등 먹고 131명 사망: 스티븐스-존슨증후군 보고”. 헬스코리아뉴스. Available from: <http://www.hkn24.com/news/articleView.html?idxno=99236> [accessed 2013 Feb. 13].
- 윤주애(2012 May 2). “치명적 스티븐스-존슨증후군 매년 1천명 발생”. 마이경제신문. Available from: <http://www.onsumernews.co.kr/news/view.html?gid=main&bid=news&pid=309985> [accessed 2013 Feb. 13].
- Tartarone A, Lerose R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: what do we know? *Ther Drug Monit* 2010; 32(6): 669-72.
- Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T *et al.* Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. *J Postgrad Med* 2011; 57: 115-9.
- <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [accessed 2013 Feb. 13].
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html> [accessed 2013 Feb. 13].
- Korean medical library engine. Available from: <http://www.kml.co.kr/> [accessed 2013 Feb. 13].
- Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, *et al.* The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003; 30(10): 2234-40.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, *et al.* The Newcastle-Ottawa scale(NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available from : [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) [accessed 2013 Feb. 13].
- West SL, Gartlehner G, Mansfield AJ, *et al.* Comparative Effectiveness Review Methods: Clinical Heterogeneity. Agency for Healthcare Research and Quality; September 2010. Methods Research Paper. AHRQ Publication No. 10-EHC070-EF. Available from: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/> [accessed 2013 Oct. 11].
- Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, *et al.* Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1): 25-32.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008; 128(1): 35-44.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, *et al.* Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1600-7.
- Rzany 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. *Lancet* 1999; 26: 2190-4.
- Kaufman DW, Kelly JP. Acetylsalicylic acid and other salicylates in relation to Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51(2): 174-6.
- Egger M, Davey Smith G, *et al.* Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-34.
- Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med* 2001; 20: 641-54.
- Lin MS, Dai YS, Pwu RF, *et al.* Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. *Intern Med J* 2005; 35(3): 188-90.
- Gau SS, Chao PF, Lin YJ, *et al.* The association between carbamazepine and valproate and adverse cutaneous drug reactions in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(5): 509-17.

24. Campos-Fernández Mdel M, Ponce-De-Len-Rosales S, Archer-Dubon C, *et al.* Incidence and risk factors for cutaneous adverse drug reactions in an intensive care unit. *Rev Invest Clin*, 2005; 57(6): 770-4.
25. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, *et al.* Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res* 2006; 37(7): 899-902.
26. Judlin P, Liao Q, Liu Z, *et al.* Efficacy and safety of moxifloxacin in uncomplicated pelvic inflammatory disease: the MONALISA study. *BJOG*, 2010; 117(12): 1475-84.
27. Ryu JH, Kyoung EJ, Lee HY, *et al.* Comparative analysis of drug information resources for dose adjustment in terms of renal and hepatic function. *Kor J Clin Pharm* 2012; 22(3): 220-7.
28. Tassaneeyakul W, Jantararungtong T, Chen P, *et al.* Strong association between HLA-B\*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19(9): 704-9.
29. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararungtong T, *et al.* Association between HLA-B\*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010; 51(5): 926-30.
30. Kim EJ, Lee KE, Gwak HS. Analysis of ethnic differences in physician's desk reference. *Kor J Clin Pharm* 2013; 23(2): 123-8.
31. Ferrell PB, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B\*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1543-6.
32. Kim SH, Lee KW, Song WJ, *et al.* Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res* 2011; 97(1-2): 190-7.
33. Kim HI, Kim SW, Park GY, *et al.* Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. *Korean J Intern Med* 2012; 27(2): 203-10.
34. PMDA office of safety. (2012 Apr.). PMDA Request for Proper Use of Drugs. Available from: <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/request/No9.pdf> [accessed 2013 Feb. 13].

## Appendix 1 : Search strategies

Table 1. Ovid-Embase (1974 to present): 2012-05-30

Search term	Result (N)	Search term	Result (N)
1 exp Stevens-Johnson syndrome/	6,209	36 exp felbinac/ or felbinac.mp.	358
2 exp toxic epidermal necrolysis/	5,503	37 exp flufenamic acid/ or flufenamic acid.mp.	2,831
3 Lyell's disease.mp.	45	38 exp flurbiprofen/ or flurbiprofen.mp.	6,450
4 exp erythema multiforme/	9,419	39 exp glycol salicylate/ or glycol salicylate.mp.	118
5 1 or 2 or 3 or 4	12,556	40 exp ibuprofen/ or ibuprofen.mp.	34,032
6 1 or 2	9,546	41 exp indometacin/ or indometacin.mp.	69,047
7 (Stevens-Johnson syndrome adj5 drug induced).tw.	53	42 exp ketoprofen/ or ketoprofen.mp.	10,161
8 (Stevens-Johnson syndrome adj5 adverse\$).tw.	63	43 exp ketorolac/ or ketorolac.mp.	7,013
9 (toxic epidermal necrolysis adj5 drug induced).tw.	149	44 exp lonazolac calcium/ or lonazolac calcium.mp.	64
10 (toxic epidermal necrolysis adj5 adverse\$).tw.	45	45 exp lornoxicam/ or lornoxicam.mp.	599
11 7 or 8 or 9 or 10	289	46 exp loxoprofen/ or loxoprofen.mp.	622
12 5 or 11	12,577	47 exp mefenamic acid/ or mefenamic acid.mp.	4,726
13 exp nsaid\$1/ or nsaid\$1.mp.	24,283	48 exp meloxicam/ or meloxicam.mp.	3,714
14 exp aceclofenac/ or aceclofenac.mp.	875	49 exp morniflumate/ or morniflumate.mp.	89
15 exp acemetacin/ or acemetacin.mp.	489	50 exp nabumetone/ or nabumetone.mp.	1,748
16 exp allylisopropylacetylurea/ or allylisopropylacetylurea.mp.	99	51 exp peppermint/ or peppermint.mp.	1,870
17 exp arginine/ or arginine.mp.	111,042	52 exp naproxen/ or naproxen.mp.	20,549
18 exp arnica/ or arnica.mp.	726	53 exp nimesulide/ or nimesulide.mp.	3,634
19 exp aspirin/ or aspirin.mp.	149,399	54 exp oxaprozin/ or oxaprozin.mp.	626
20 exp acetaminophen/	5,5798	55 exp piroxicam/ or piroxicam.mp.	9,900
21 exp paracetamol/	5,5798	56 exp pranoprofen/ or pranoprofen.mp.	201
22 20 or 21	5,5798	57 exp salsalate/ or salsalate.mp.	717
23 exp bucillamine/ or bucillamine.mp.	659	58 exp sulindac/ or sulindac.mp.	6,579
24 exp camphor/ or camphor.mp.	4,678	59 exp tenoxicam/ or tenoxicam.mp.	1,756
25 exp capsaicin/ or capsaicin.mp.	16,470	60 exp tiaprofenic acid/ or tiaprofenic acid.mp.	1,323
26 exp celecoxib/ or celecoxib.mp.	14,052	61 or/13-60	4,67,318
27 exp chlorpheniramine/ or chlorpheniramine maleate.mp.	7,427	62 12 and 61	1,773
28 exp cinnoxicam/ or cinnoxicam.mp.	73	63 human.sh.	13,443,899
29 exp dexketoprofen/ or dexketoprofen.mp.	301	64 (animal or animal experiment).sh.	3,382,859
30 exp dexibuprofen/ or dexibuprofen.mp.	157	65 63 not 64	12,883,047
31 exp diclofenac/ or diclofenac.mp.	26,797	66 62 and 65	1,663
32 exp diflunisal/ or diflunisal.mp.	2,351	67 Clinical trial/	870,050
33 exp diphenhydramine/ or diphenhydramine.mp.	17,918	68 Randomized controlled trial/	324,705
34 exp menthol/ or menthol.mp.	3,468	69 Randomization/	58,258
35 exp etodolac/ or etodolac.mp.	2,110	70 double blind procedure/	111,436

**Table 1. Ovid-Embase (1974 to present): 2012-05-30**

71	Crossover procedure/	33,908	108	exp carbamazepine/ or carbamazepine.mp.	48,918
72	Placebo/	211,350	109	exp clonazepam/ or clonazepam.mp.	18,746
73	Randomized controlled trial\$.tw.	74,957	110	exp divalproex sodium/ or divalproex sodium.mp.	4,148
74	RCT.tw.	9,267	111	exp ethosuximide/ or ethosuximide.mp.	5,917
75	Random allocation.tw.	1,183	112	exp fosphenytoin sodium/ or fosphenytoin sodium.mp.	1,251
76	Randomly allocated.tw.	17,374	113	exp gabapentin/ or gabapentin.mp.	17,912
77	Allocated randomly.tw.	1,826	114	exp Lacosamide/ or Lacosamide.mp.	741
78	(allocated adj2 random).tw.	787	115	exp lamotrigine/ or lamotrigine.mp.	15,385
79	Single blind\$.tw.	12,419	116	exp levetiracetam/ or levetiracetam.mp.	7,147
80	Double blind\$.tw.	134,143	117	exp Magnesium Sulfate/ or Magnesium Sulfate.mp.	11,530
81	((treble or triple) adj blind\$.tw.	292	118	exp oxcarbazepine/ or oxcarbazepine.mp.	6,360
82	Placebo\$.tw.	179,954	119	exp phenobarbital/ or phenobarbital.mp.	56,892
83	Prospective study/	2,04,321	120	exp phenytoin/ or phenytoin.mp.	53,753
84	or/67-83	1,265,951	121	exp pregabalin/ or pregabalin.mp.	5,418
85	Epidemiologic studies/	165,971	122	exp rufinamide/ or rufinamide.mp.	465
86	exp case control studies/	71,889	123	exp sodium valproate/ or sodium valproate.mp.	41,293
87	exp cohort studies/	123,080	124	exp topiramate/ or topiramate.mp.	12,692
88	case control.tw.	74,950	125	exp valproate magnesium/ or valproate magnesium.mp.	131
89	(cohort adj (study or studies)).tw.	80,042	126	exp valproate sodium/ or valproate sodium.mp.	41,100
90	Cohort analy\$.tw.	3,609	127	exp valproic acid/ or valproic acid.mp.	41,755
91	(Follow up adj (study or studies)).tw.	41,828	128	exp vigabatrin/ or vigabatrin.mp.	6,120
92	(observational adj (study or studies)).tw.	44,501	129	exp zonisamide/ or zonisamide.mp.	3,863
93	Longitudinal.tw.	138,644	130	or/107-129	188,742
94	Retrospective.tw.	298,570	131	12 and 130	2,476
95	Crosssectional.tw.	1,281	132	65 and 131	2,336
96	Cross-sectional studies/	73,969	133	105 and 132 :antiepileptics	806
97	case study/	15,658	134	exp allopurinol/ or allopurinol.mp.	17,124
98	case series.tw.	33,220	135	12 and 134	747
99	case series/	15,658	136	65 and 135	689
100	case report.tw.	234,231	137	105 and 136 :allopurinol	181
101	or/85-100	1,064,690	138	exp antibiotics/ or antibiotic\$.mp.	1,028,102
102	abstractreport/	618,628	139	exp penicillin/ or penicillin\$.mp.	132,169
103	letter/	232,456	140	exp amoxicillin/ or amoxicillin.mp.	58,883
104	84 or 101	2,121,381	141	exp ampicillin/ or ampicillin.mp.	71,662
105	104 not (102 or 103)	2,076,055	142	exp benzathine penicillin G/ or benzathine penicillin G.mp.	4,708
106	66 and 105 :NSAIDs	584	143	exp mecillinam/ or mecillinam.mp.	1,475
107	antiepileptic\$/ or antiepileptic\$.mp.	22,148	144	exp nafcillin/ or nafcillin.mp.	4,457

Table 1. Ovid-Embase (1974 to present): 2012-05-30

145	exp piperacillin/ or piperacillin.mp.	23,634	182	exp dirithromycin/ or dirithromycin.mp.	526
146	exp potassium clavulanate/ or potassium clavulanate.mp.	397	183	exp Erythromycin/ or Erythromycin.mp.	64,331
147	exp sulbactam/ or sulbactam.mp.	5,810	184	exp josamycin/ or josamycin.mp.	2,249
148	exp sultamicillin tosilate/ or sultamicillin tosilate.mp.	11	185	exp kitasamycin/ or kitasamycin.mp.	1,156
149	or/139-148	225,014	186	exp midecamycin/ or midecamycin.mp.	786
150	exp sulfonamide/ or sulfonamide\$.mp.	119,099	187	exp roxithromycin/ or roxithromycin.mp.	4,529
151	exp sulfamethoxazole/ or sulfamethoxazole.mp.	20,221	188	or/179-187	124,765
152	exp sulfasalazine/ or sulfasalazine.mp.	18,065	189	exp cephalosporin\$/ or cephalosporin\$.mp.	48,493
153	exp sulfadiazine/ or sulfadiazine.mp.	10,319	190	exp cefadroxil/ or cefadroxil.mp.	2,899
154	exp sulphadiazine/ or sulphadiazine.mp.	7,262	191	exp cefaclor/ or cefaclor.mp.	7,277
155	exp Sulfadoxine/ or Sulfadoxine.mp.	4,778	192	exp cefalexin/ or cefalexin.mp.	12,721
156	exp sulfacetamide/ or sulfacetamide.mp.	1,338	193	exp cefamandole nafate/ or cefamandole nafate.mp.	566
157	exp sulfamethoxy pyrazine/ or sulfamethoxy pyrazine.mp.	609	194	exp cefatrizine/ or cefatrizine.mp.	546
158	exp sulfametopyrazine/ or sulfametopyrazine.mp.	593	195	exp cefazedone/ or cefazedone.mp.	231
159	exp sulfamethoxy pyridazine/ or sulfamethoxy pyridazine.mp.	1,410	196	exp cefazolin/ or cefazolin.mp.	19,191
160	exp sulfisoxazole/ or sulfisoxazole.mp.	3,543	197	exp cefbuperazone/ or cefbuperazone.mp.	365
161	or/150-160	138,229	198	exp cefcapene pivoxil/ or cefcapene pivoxil.mp.	376
162	exp quinolones/ or quinolone\$.mp.	99,531	199	exp cefdinir/ or cefdinir.mp.	1,476
163	exp balofloxacin/ or balofloxacin.mp.	231	200	exp cefditoren pivoxil/ or cefditoren pivoxil.mp.	431
164	exp ciprofloxacin/ or ciprofloxacin.mp.	61,309	201	exp cefepime/ or cefepime.mp.	9,642
165	exp enoxacin/ or enoxacin.mp.	3,148	202	exp cefetamet pivoxil/ or cefetamet pivoxil.mp.	360
166	exp fleroxacin/ or fleroxacin.mp.	1,730	203	exp cefixime/ or cefixime.mp.	5,205
167	exp gemifloxacin/ or gemifloxacin.mp.	1,219	204	exp cefmenoxime/ or cefmenoxime.mp.	1,632
168	exp levofloxacin/ or levofloxacin.mp.	17,786	205	exp cefmetazole/ or cefmetazole.mp.	2,606
169	exp lomefloxacin/ or lomefloxacin.mp.	2,485	206	exp cefminox/ or cefminox.mp.	352
170	exp moxifloxacin/ or moxifloxacin.mp.	8,996	207	exp cefodizime/ or cefodizime.mp.	720
171	exp norfloxacin/ or norfloxacin.mp.	12,223	208	exp cefonicid/ or cefonicid.mp.	882
172	exp ofloxacin/ or ofloxacin.mp.	20,261	209	exp cefoperazone/ or cefoperazone.mp.	7,725
173	exp pefloxacin/ or pefloxacin.mp.	4,542	210	exp cefotaxime/ or cefotaxime.mp.	30,814
174	exp prulifloxacin/ or prulifloxacin.mp.	379	211	exp cefotetan/ or cefotetan.mp.	2,930
175	exp sparfloxacin/ or sparfloxacin.mp.	3,707	212	exp cefotiam/ or cefotiam.mp.	3,108
176	exp tosufloxacin/ or tosufloxacin.mp.	1,173	213	exp cefoxitin/ or cefoxitin.mp.	13,627
177	exp Garenoxacin/ or Garenoxacin.mp.	512	214	exp cefpiramide/ or cefpiramide.mp.	524
178	or/162-177	117,021	215	exp cefpirome/ or cefpirome.mp.	2,119
179	exp macrolide\$/ or macrolide\$.mp.	121,129	216	exp cefpodoxime/ or cefpodoxime.mp.	3,449
180	exp azithromycin/ or azithromycin.mp.	19,201	217	exp cefprozil/ or cefprozil.mp.	1,510
181	exp clarithromycin/ or clarithromycin.mp.	24,807	218	exp ceftidine/ or ceftidine.mp.	3,446



**Table 1. Ovid-Embase (1974 to present): 2012-05-30**

219	exp cefroxadine/ or cefroxadine.mp.	342	232	exp sulbactam sodium/ or sulbactam sodium.mp.	4,372
220	exp ceftazidime/ or ceftazidime.mp.	27,183	233	or/189-232	155,765
221	exp ceftazole/ or ceftazole.mp.	231	234	exp tetracycline\$/ or tetracycline\$.mp.	78,792
222	exp ceftibuten/ or ceftibuten.mp.	1,183	235	exp doxycycline/ or doxycycline.mp.	33,657
223	exp ceftizoxime/ or ceftizoxime.mp.	3,785	236	exp minocycline/ or minocycline.mp.	16,370
224	exp ceftriaxone/ or ceftriaxone.mp.	34,462	237	234 or 235 or 236	111,660
225	exp cefuroxime/ or cefuroxime.mp.	19,399	238	138 or 149 or 161 or 178 or 188 or 233 or 237	1,137,303
226	exp cephalixin/ or cephalixin.mp.	13,183	239	12 and 238	4,772
227	exp cephalothin/ or cephalothin.mp.	16,407	240	65 and 239	4,282
228	exp cephradine/ or cephradine.mp.	3,560	241	105 and 240 : antibiotics	991
229	exp flomoxef/ or flomoxef.mp.	1,088	242	106 or 133 or 137 or 241	1,771
230	exp loracarbef/ or loracarbef.mp.	1,044		<b>Total</b>	<b>1,771</b>
231	exp cephalixin/ or cephalixin.mp.	13,183			

**Table 2. Ovid-MEDLINE (1946 to Present) : 2012-05-30**

	Search term	Result (N)		Search term	Result (N)
1	exp Stevens-Johnson syndrome/	1,863	25	exp capsaicin/ or capsaicin.mp.	11,034
2	exp toxic epidermal necrolysis/	2,367	26	exp celecoxib/ or celecoxib.mp.	4,196
3	Lyell's disease.mp.	36	27	exp chlorpheniramine/ or chlorpheniramine maleate.mp.	1,816
4	exp erythema multiforme/	3,996	28	exp cinnoxiam/ or cinnoxiam.mp.	15
5	or/1-4	5,778	29	exp dexketoprofen/ or dexketoprofen.mp.	98
6	1 or 2	3,713	30	exp dexibuprofen/ or dexibuprofen.mp.	51
7	(Stevens-Johnson syndrome adj5 drug induced).tw.	40	31	exp diclofenac/ or diclofenac.mp.	7,975
8	(Stevens-Johnson syndrome adj5 adverse\$.tw.	46	32	exp diflunisal/ or diflunisal.mp.	634
9	(toxic epidermal necrolysis adj5 drug induced).tw.	119	33	exp diphenhydramine/ or diphenhydramine.mp.	5,156
10	(toxic epidermal necrolysis adj5 adverse\$.tw.	28	34	exp menthol/ or menthol.mp.	1,869
11	or/7-10	218	35	exp etodolac/ or etodolac.mp.	535
12	5 or 11	5,828	36	exp felbinac/ or felbinac.mp.	38
13	exp nsaid\$1/ or nsaid\$1.mp.	15,917	37	exp flufenamic acid/ or flufenamic acid.mp.	1,234
14	exp aceclofenac/ or aceclofenac.mp.	220	38	exp flurbiprofen/ or flurbiprofen.mp.	2,076
15	exp acemetacin/ or acemetacin.mp.	123	39	exp glycol salicylate/ or glycol salicylate.mp.	12
16	exp allylisopropylacetylurea/ or allylisopropylacetylurea.mp.	13	40	exp ibuprofen/ or ibuprofen.mp.	9,328
17	exp arginine/ or arginine.mp.	98,936	41	exp indometacin/ or indometacin.mp.	27,932
18	exp arnica/ or arnica.mp.	273	42	exp ketoprofen/ or ketoprofen.mp.	2,953
19	exp aspirin/ or aspirin.mp.	49,634	43	exp ketorolac/ or ketorolac.mp.	2,010
20	exp acetaminophen/	12,767	44	exp lonazolac calcium/ or lonazolac calcium.mp.	6
21	exp paracetamol/	12,767	45	exp lornoxicam/ or lornoxicam.mp.	240
22	20 or 21	12,767	46	exp loxoprofen/ or loxoprofen.mp.	157
23	exp bucillamine/ or bucillamine.mp.	209	47	exp mefenamic acid/ or mefenamic acid.mp.	1,279
24	exp camphor/ or camphor.mp.	2,566	48	exp meloxicam/ or meloxicam.mp.	1,175

Table 2. Ovid-MEDLINE (1946 to Present) : 2012-05-30

49	exp morniflumate/ or morniflumate.mp.	18	85	exp zonisamide/ or zonisamide.mp.	860
50	exp nabumetone/ or nabumetone.mp.	418	86	or/107-129	78,062
51	exp peppermint/ or peppermint.mp.	764	87	12 and 86	419
52	exp naproxen/ or naproxen.mp.	4,884	88	exp allopurinol/ or allopurinol.mp.	7,985
53	exp nimesulide/ or nimesulide.mp.	1,365	89	12 and 88	120
54	exp oxaprozin/ or oxaprozin.mp.	138	90	exp antibiotics/ or antibiotic\$.mp.	590,746
55	exp piroxicam/ or piroxicam.mp.	3,208	91	exp penicillin/ or penicillin\$.mp.	92,508
56	exp pranoprofen/ or pranoprofen.mp.	71	92	exp amoxicillin/ or amoxicillin.mp.	13,081
57	exp salsalate/ or salsalate.mp.	107	93	exp ampicillin/ or ampicillin.mp.	33,030
58	exp sulindac/ or sulindac.mp.	1,754	94	exp benzathine penicillin G/ or benzathine penicillin Gmp.	1,549
59	exp tenoxicam/ or tenoxicam.mp.	524	95	exp mecillinam/ or mecillinam.mp.	682
60	exp tiaprofenic acid/ or tiaprofenic acid.mp.	345	96	exp nafcillin/ or nafcillin.mp.	819
61	or/13-60	241,379	97	exp piperacillin/ or piperacillin.mp.	4,604
62	12 and 61	204	98	exp potassium clavulanate/ or potassium clavulanate.mp.	3,195
63	antiepileptic\$/ or antiepileptic\$.mp.	14,716	99	exp sulbactam/ or sulbactam.mp.	2,459
64	exp carbamazepine/ or carbamazepine.mp.	13,069	100	exp sultamicillin tosilate/ or sultamicillin tosilate.mp.	1
65	exp clonazepam/ or clonazepam.mp.	3,508	101	or/91-100	104,704
66	exp divalproex sodium/ or divalproex sodium.mp.	9,386	102	exp sulfonamide/ or sulfonamide\$.mp.	37,623
67	exp ethosuximide/ or ethosuximide.mp.	1,355	103	exp sulfamethoxazole/ or sulfamethoxazole.mp.	12,834
68	exp fosphenytoin sodium/ or fosphenytoin sodium.mp.	8	104	exp sulfasalazine/ or sulfasalazine.mp.	4,453
69	exp gabapentin/ or gabapentin.mp.	3,860	105	exp sulfadiazine/ or sulfadiazine.mp.	3,997
70	exp Lacosamide/ or Lacosamide.mp.	214	106	exp sulphadiazine/ or sulphadiazine.mp.	3,243
71	exp lamotrigine/ or lamotrigine.mp.	3,642	107	exp Sulfadoxine/ or Sulfadoxine.mp.	2,286
72	exp levetiracetam/ or levetiracetam.mp.	1,527	108	exp sulfacetamide/ or sulfacetamide.mp.	394
73	exp Magnesium Sulfate/ or Magnesium Sulfate.mp.	4,885	109	exp sulfamethoxypyrazine/ or sulfamethoxypyrazine.mp.	163
74	exp oxcarbazepine/ or oxcarbazepine.mp.	1,252	110	exp sulfametopyrazine/ or sulfametopyrazine.mp.	150
75	exp phenobarbital/ or phenobarbital.mp.	23,632	111	exp sulfamethoxypyridazine/ or sulfamethoxypyridazine.mp.	709
76	exp phenytoin/ or phenytoin.mp.	15,891	112	exp sulfisoxazole/ or sulfisoxazole.mp.	1,126
77	exp pregabalin/ or pregabalin.mp.	1,248	113	or/102-112	61,008
78	exp rufinamide/ or rufinamide.mp.	112	114	exp quinolones/ or quinolone\$.mp.	35,218
79	exp sodium valproate/ or sodium valproate.mp.	9,961	115	exp balofloxacin/ or balofloxacin.mp.	37
80	exp topiramate/ or topiramate.mp.	2,926	116	exp ciprofloxacin/ or ciprofloxacin.mp.	18,038
81	exp valproate magnesium/ or valproate magnesium.mp.	9,295	117	exp enoxacin/ or enoxacin.mp.	1,033
82	exp valproate sodium/ or valproate sodium.mp.	9,348	118	exp fleroxacin/ or fleroxacin.mp.	589
83	exp valproic acid/ or valproic acid.mp.	10,955	119	exp gemifloxacin/ or gemifloxacin.mp.	381
84	exp vigabatrin/ or vigabatrin.mp.	1,836	120	exp levofloxacin/ or levofloxacin.mp.	7,290

**Table 2. Ovid-MEDLINE (1946 to Present) : 2012-05-30**

121	exp lomefloxacin/ or lomefloxacin.mp.	767	159	exp cefodizime/ or cefodizime.mp.	282
122	exp moxifloxacin/ or moxifloxacin.mp.	2,499	160	exp cefonicid/ or cefonicid.mp.	243
123	exp norfloxacin/ or norfloxacin.mp.	3,713	161	exp cefoperazone/ or cefoperazone.mp.	2,157
124	exp ofloxacin/ or ofloxacin.mp.	7,648	162	exp cefotaxime/ or cefotaxime.mp.	14,600
125	exp pefloxacin/ or pefloxacin.mp.	1,308	163	exp cefotetan/ or cefotetan.mp.	739
126	exp prulifloxacin/ or prulifloxacin.mp.	115	164	exp cefotiam/ or cefotiam.mp.	669
127	exp sparfloxacin/ or sparfloxacin.mp.	1,127	165	exp ceftoxitin/ or ceftoxitin.mp.	3,558
128	exp tosufloxacin/ or tosufloxacin.mp.	259	166	exp cefpiramide/ or cefpiramide.mp.	151
129	exp Garenoxacin/ or Garenoxacin.mp.	201	167	exp cefpirome/ or cefpirome.mp.	626
130	or/114-129	44,142	168	exp cefpodoxime/ or cefpodoxime.mp.	636
131	exp macrolide\$/ or macrolide\$.mp.	82,857	169	exp cefprozil/ or cefprozil.mp.	295
132	exp azithromycin/ or azithromycin.mp.	4,923	170	exp cefradine/ or cefradine.mp.	549
133	exp clarithromycin/ or clarithromycin.mp.	7,118	171	exp cefroxadine/ or cefroxadine.mp.	88
134	exp dirithromycin/ or dirithromycin.mp.	147	172	exp ceftazidime/ or ceftazidime.mp.	6,552
135	exp Erythromycin/ or Erythromycin.mp.	28,007	173	exp ceftazidime/ or ceftazidime.mp.	34
136	exp josamycin/ or josamycin.mp.	636	174	exp ceftibuten/ or ceftibuten.mp.	284
137	exp kitasamycin/ or kitasamycin.mp.	77	175	exp ceftizoxime/ or ceftizoxime.mp.	1,457
138	exp midecamycin/ or midecamycin.mp.	213	176	exp ceftriaxone/ or ceftriaxone.mp.	7,688
139	exp roxithromycin/ or roxithromycin.mp.	1,218	177	exp cefuroxime/ or cefuroxime.mp.	3,771
140	or/131-139	91,903	178	exp cephalixin/ or cephalixin.mp.	4,118
141	exp cephalosporin\$/ or cephalosporin\$.mp.	25,713	179	exp cephalothin/ or cephalothin.mp.	4,084
142	exp cefadroxil/ or cefadroxil.mp.	677	180	exp cephradine/ or cephradine.mp.	803
143	exp cefaclor/ or cefaclor.mp.	1,608	181	exp flomoxef/ or flomoxef.mp.	297
144	exp cefalexin/ or cefalexin.mp.	3,145	182	exp loracarbef/ or loracarbef.mp.	201
145	exp cefamandole nafate/ or cefamandole nafate.mp.	95	183	exp cephalixin/ or cephalixin.mp.	4,118
146	exp cefatrizine/ or cefatrizine.mp.	114	184	exp sulbactam sodium/ or sulbactam sodium.mp.	1,344
147	exp cefazedone/ or cefazedone.mp.	57	185	or/141-184	51,793
148	exp cefazolin/ or cefazolin.mp.	3,838	186	exp tetracycline\$/ or tetracycline\$.mp.	35,714
149	exp cefbuperazone/ or cefbuperazone.mp.	111	187	exp doxycycline/ or doxycycline.mp.	10,566
150	exp cefcapene pivoxil/ or cefcapene pivoxil.mp.	32	188	exp minocycline/ or minocycline.mp.	5,480
151	exp cefdinir/ or cefdinir.mp.	351	189	234 or 235 or 236	47,181
152	exp cefditoren pivoxil/ or cefditoren pivoxil.mp.	76	190	90 or 101 or 113 or 130 or 140 or 185 or 189	710,154
153	exp cefepime/ or cefepime.mp.	1,956	191	12 and 190	1,217
154	exp cefetamet pivoxil/ or cefetamet pivoxil.mp.	76	192	Randomized controlled trials as Topic/	80,381
155	exp cefixime/ or cefixime.mp.	1,191	193	Randomized controlled trial/	328,302
156	exp cefmenoxime/ or cefmenoxime.mp.	505	194	Random allocation/	74,465
157	exp cefmetazole/ or cefmetazole.mp.	597	195	Double blind method/	114,870
158	exp cefminox/ or cefminox.mp.	119	196	Single blind method/	16,174

**Table 2. Ovid-MEDLINE (1946 to Present) : 2012-05-30**

197	Clinical trial/	469,880	217	exp cohort studies/	1,175,653
198	exp Clinical Trials as Topic/	255,594	218	Case control.tw.	63,163
199	or/192-198	819,924	219	(cohort adj (study or studies)).tw.	64,318
200	(clinic\$ adj trial\$1).tw.	179,022	220	Cohort analy\$.tw.	2,865
201	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	116,222	221	(Follow up adj (study or studies)).tw.	34,060
202	Placebos/	30,917	222	(observational adj (study or studies)).tw.	33,270
203	Placebo\$.tw.	141,199	223	Longitudinal.tw.	116,758
204	Randomly allocated.tw.	14,386	224	Retrospective.tw.	223,621
205	(allocated adj2 random).tw.	688	225	Cross sectional.tw.	131,037
206	Case report.tw.	181,031	226	Cross-sectional studies/	140,417
207	or/200-206	463,055	227	case series.tw.	27,435
208	199 or 207	992,600	228	or/215-227	1,619,760
209	Letter/	765,596	229	214 or 228	2,344,903
210	Historical article/	282,983	230	62 and 229 :NSAIDs	46
211	Review of reported cases.pt.	0	231	87 and 229 :antiepileptics	101
212	Review, multicase.pt.	0	232	89 and 229 :allopurinol	40
213	or/108-212	1,219,093	233	191 and 229 :antibiotics	201
214	207 not 213	916,047	234	230 or 231 or 232 or 233	314
215	Epidemiologic studies/	5,369	<b>Total</b>		<b>314</b>
216	exp case control studies/	553,083			

**Table 3. Korean database (한글명 : KMLE 참조)**

1) Kibase 2012-05-31		
	Search term	Result (N)
1	스티븐스존슨증후군	3
2	Stevens-Johnson syndrome	46
3	중독성표피괴사용해증	2
4	toxic epidermal necrolysis	34
5	다형홍반	5
6	erythema multiforme	32
7	라이엘병	0
8	Lyell's disease	0
	<b>Total</b>	<b>122</b>
2) KoreaMed 2012-05-31		
	Search term	Result (N)
1	"Stevens-Johnson syndrome" [TI] OR "Stevens-Johnson syndrome" [AB] OR "Stevens-Johnson syndrome" [MH] OR "toxic epidermal necrolysis" [TI] OR "toxic epidermal necrolysis" [AB] OR "toxic epidermal necrolysis" [MH] OR "erythema multiforme" [TI] OR "erythema multiforme" [AB] OR "erythema multiforme" [MH] OR "Lyell's disease" [TI] OR "Lyell's disease" [AB] OR "Lyell's disease" [MH]	195

<b>Total</b>		195
3) NDSL 2012-05-31		
Search term		Result (N)
1 (BI:(("Stevens-Johnson syndrome" OR "toxic epidermal necrolysis" OR "erythema multiforme" OR "Lyells disease")) AND DBT2:(JAKO or CFKO))		62
2 (BI:(("Stevens-Johnson syndrome" OR "toxic epidermal necrolysis" OR "erythema multiforme" OR "Lyells disease") AND (NSAID* OR antiepileptic* OR allopurinol OR antibiotic*)) AND DBT2:(JAKO or CFKO))		5
3 ((BI:(("스티븐스존슨증후군" OR "스티븐스존슨증후군" OR "스티븐스 존슨증후군" OR "중독성표피괴사용해증" OR "중독성표피괴사용해증" OR "다형홍반" OR "라이엘병" OR "라이엘병")) AND DBT2:(JAKO or CFKO))		18
<b>Total</b>		85
4) KiSTi 2012-05-31		
Search term		Result (N)
1 (BI : STEVENS-JOHNSON SYNDROME)		6
2 (BI : TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS)		3
3 (BI : ERYTHEMA MULTIFORME)		8
4 (BI : LYELL'S DISEASE))		0
5 (BI: 스티븐스존슨증후군)		0
6 (BI: 중독성표피괴사용해증)		0
7 (BI: 다형홍반)		4
8 (BI : 라이엘병)		0
<b>Total</b>		21
5) Kiss 2012-05-31		
Search term		Result (N)
1 전체: stevens-johnsonsyndrome		80
2 전체: toxicepidermalnecrolysis		67
3 전체: erythemamultiforme		0
4 전체: Lyell'sdisease		1
5 전체: 스티븐스존슨증후군OR스티븐스존슨증후군		15
6 전체: 중독성표피괴사용해증OR중독성표피괴사용해증		3
7 전체: 다형홍반		40
8 전체: 라이엘병 OR 라이엘 병		0
<b>Total</b>		206