

## 라모트리진 사용에 따른 스티븐스-존슨증후군과 독성표피괴괴사용해의 연관성 분석

한국의약품안전관리원

박소정 · 노은선 · 정수연

### Association between Use of Lamotrigine and Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis

So Jeong Park, BBA, Eunsun Noh, PhD and Soo-Youn Chung, MD, PhD

*Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, Anyang, Korea*

**Objective:** This study was aimed to examine the association between lamotrigine and the risk of Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN) in patients with bipolar disorder, seizure, and depression. **Methods:** A nested case-control study was conducted using the Korea national health insurance claims database from 2011 through 2015. We included patients with bipolar disorder, seizure, and depression and each patient's baseline was defined as the date of cohort entry. We identified cases as hospitalized patients with SJS and/or TEN from 2011 to 2015. Up to 20 controls without SJS/TEN and subcutaneous diseases were matched for each case based on age ( $\pm 3$  years), gender, and date of cohort entry ( $\pm 60$  days) by using the incidence-density sampling method. A conditional logistic regression model was used to estimate the risk of SJS/TEN associated with lamotrigine use, simultaneously adjusting for potential confounders. **Results:** We identified 496 cases and randomly selected 9,920 matched controls. Among cases, those who diagnosed as SJS, TEN, and SJS/TEN overlap was 398 (80.2%), 84 (16.9%), and 14 (2.8%), respectively. Use of lamotrigine significantly increased the risk of SJS/TEN in our study (adjusted odds ratio [OR]=10.93, 95% confidence interval [CI]: 7.48-15.97). The adjusted ORs for SJS/TEN associated with duration of lamotrigine treatment were 23.73 (95% CI: 15.17-37.12) within 30 days, 13.38 (95% CI: 4.39-40.81) in 30-60 days, 0.99 (95% CI: 0.34-2.93) over 60 days, respectively. **Conclusion:** Our study suggests that lamotrigine is associated with the increased risk of SJS/TEN, especially within 60 days of initiating lamotrigine. (**JPERM 2019;11:21-28**)

**Key Words:** Lamotrigine; Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolyses; Adverse drug reactions

### 서 론

약물에 의한 중증피부이상반응(severe cutaneous adverse reaction, 이하 SCARs)은 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson

syndrome, 이하 SJS) 및 독성표피괴괴사용해(toxic epidermal necrolysis, 이하 TEN), 약물과민반응증후군(hypersensitivity syndrome; drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, 이하 DRESS)이 대표적이며, 드물게 나타나지만 침범된 점막이나 피부에

접수: 2018년 7월 27일, 승인: 2019년 1월 15일  
연락처: 정수연, 14051, 경기도 안양시 동안구 부림로 169  
번길 30, 6층  
한국의약품안전관리원  
Tel: (02) 2172-6730, Fax: (02) 2172-6702  
E-mail: sooyoun@drugsafe.or.kr

Correspondence to: Soo-Youn Chung, MD, PhD  
Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, 6th FL,  
30 Burim-ro 169beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14051, Korea  
Tel: +82-2-2172-6730, Fax: +82-2-2172-6702  
E-mail: sooyoun@drugsafe.or.kr

영구적 손상을 입혀 심각한 합병증 및 후유증을 초래하고 30% 이상의 사망률을 보여 사회경제적 부담이 큰 질환이다.<sup>1,2)</sup> SJS와 TEN은 피부에 수포나 광범위한 점막침범과 피부박리를 동반하는 질환으로 피부 박리가 전체 표피 면적의 10% 이하는 SJS, 30% 이상은 TEN, 10-30% 사이는 SJS-TEN 중첩반응으로 진단한다.<sup>3)</sup> DRESS는 피부발진과 더불어 내부 장기 침범소견, 호산구 증가, 림프절 병증, 고열 등 전신 증상이 함께 나타나는 약물 과민반응이다.<sup>4)</sup> SCARs를 일으키는 주요 원인 약물로는 알로푸리놀, 항생제, 항진균제, 진통소염제 등이 알려져 있다.<sup>1,5,6)</sup>

최근 들어 항진균제인 라모트리진(lamotrigine)으로 인한 SCARs 발생 위험이 주목을 받고 있다. 일본에서는 2014년 9월부터 12월까지의 약 4개월 사이에 라모트리진 치료를 받던 환자 중 4명이 SCARs로 사망하는 사례가 발생하여 2015년 2월 라모트리진 허가사항 경고 항목에 SJS, TEN, DRESS 등의 증상으로 사망에 이를 수 있음을 알리고 주의를 기하도록 조치하였다.<sup>7)</sup> 미국 및 영국의 허가사항에도 라모트리진 치료 시 발진이 생겼을 경우 라모트리진의 사용을 중지할 것을 권고하고 있다.<sup>8,9)</sup> 참고로, 국내에서는 2008년 7월부터 라모트리진 허가사항에 TEN을 주의하도록 명시해오고 있으며<sup>10)</sup> 2018년에는 허가사항내 DRESS가 추가되었다.<sup>11)</sup>

라모트리진은 국내에서 뇌전증 및 양극성 1형 장애 환자에서 우울삽화의 재발방지를 위해 사용하도록 허가되었다. 라모트리진으로 인한 SCARs 발생의 기전은 아직 명확히 밝혀진 바 없으나, SJS와 TEN의 경우 CD8+림프구에서 유리되는 물질로 인한 세포자멸사 기작과 관련이 있으며 DRESS의 경우 약물에 대한 반응과 체내 잠복감염물질의 재활성화와 관련이 있는 것으로 추정된다.<sup>2)</sup> 라모트리진은 다른 항진균제에 비해 비교적 최근에 허가된 의약품으로 그간 국내외에서 보험청구자료 등을 이용하여 라모트리진으로 인한 SCARs의 연관성을 분석한 연구가 일부 수행되어 왔으나,<sup>12-14)</sup> 라모트리진 사용자가 적어 연관성을 명확하게 파악하지 못하고 있는 실정이다.

본 연구는 2011-2015년까지 5년간 국민건강보험공단 보험청구자료 전수를 활용하여 뇌전증 및 양극성장애, 우울 에피소드 환자에서 라모트리진과 SJS/TEN의 연관성을 규명하고자 한다. 또한, 항진균제 단일 또는 병용요법에 따른 SJS/TEN과의 연관성을 분석하고자 한다. 참고로, 국외 안전성 이슈는 라모트리진으로 인한 SCARs였으나, 본 연구에서 SCARs 중 하나인 DRESS 증상은 질병 코드로 정의가 어려워 SJS와 TEN만 포함하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 자료원

본 연구는 2011년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 5년간 국민건강보험공단의 보험청구 자료를 이용하였다. 국민건강보험공단 보험청구자료는 자격 데이터베이스(Database, DB), 진료명세서 DB, 검진 DB, 요양기관 정보 등으로 구성되어 있다. 자격 DB는 전 국민의 기본적인 신상정보를 포함하는 자료로, 자격, 보험료, 사망 및 신생아 정보 등을 제공하며, 진료명세서 DB는 건강보험 자격자들의 진료내역 및 명세서, 상병내역, 청구처방 교부상세내역 등을 포함하고, 검진 DB는 일반검진, 생애전환기 건강진단, 암 검진 등의 정보를 제공하고 있다.<sup>13)</sup> 본 연구는 한국의약품안전관리원 연구심의위원회의 승인을 받았다(IRB No. 제2016-6호).

### 2. 연구대상자

연구설계는 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study)로 하였다. 초기 코호트는 2011년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 주상병과 모든 부상병 중 뇌전증 또는 양극성 장애, 우울 에피소드(6차 한국표준질병사인분류[KCD-6]: F31-32, G40-41, R56)를 진단받은 입원 또는 외래, 응급실 방문 환자로 하였다. 코호트 등록일은 연구기간 중 뇌전증 및 양극성 장애, 우울 에피소드를 첫 번째로 진단받은 당일로 하였다. 코호트 등록일 이전 3개월의 wash-out기간이 확보되지 않은 사람은 본 연구에서 제외하였다.

환자군은 초기코호트에서 주상병 또는 첫 번째 부상병으로 SJS (KCD-6: L511), TEN (KCD-6: L512)을 진단받은 입원환자로 정의하였고, SJS와 TEN을 진단받고 입원한 당일을 환자군 정의일(index date)로 하였다. 한 환자가 SJS나 TEN으로 여러 번 내원한 경우 첫 번째 입원일을 환자군 정의일로 하였다. 또한 신환을 정의하기 위해, 코호트 등록일 이전 3개월 동안 SJS/TEN 진단이 있었던 경우 환자군에서 제외하였다. 진단의 정확성을 높이기 위해, SJS/TEN 진단 후 60일 이내에 주진단명이 포도구균성 화상피부 증후군(L00), 천포창(L10), 접촉피부염(L23-25, L562, H011), 피부박탈이 없는 다형홍반(L510)으로 변경된 경우도 본 연구의 환자군에서 제외하였다.

대조군은 초기 코호트에서 SJS/TEN 진단과 피부 및 피하조직의 질환(L00-L99) 진단이 없는 환자로, incidence density sampling methods 방법을 활용하여 각 환자군 발생 시점에 환자군과 연령(±3년), 성별, 코호트 등록일(±60일)을 매칭하여 20배수로 임의 선정하였다. 대조군 정의일(index date)은 매칭된 환자군의 정의일과 동일 날짜를 부여하였다.

3. 환자군과 대조군의 라모트리진 사용 여부 평가

코호트 등록일부터 index date까지 환자군과 대조군에서 라모트리진 사용 여부를 관찰하여, 라모트리진 약물청구가 한 번 이상 있었던 경우는 라모트리진 사용군으로, 한 번도 없었던 경우는 비사용군으로 구분하였다. 또한, 라모트리진 약물 복용 시점에 따라 index date 이전 30일 이내, 30-60일 이내, 60일 초과로 구분하여 라모트리진과 SJS/TEN의 연관성을 분석하였으며, 라모트리진 단독 사용, 라모트리진과 발프로산 병용 사용, 이외 다른 항전간제를 복합 사용으로 구분하여 SJS/TEN과의 연관성을 평가하였다.

4. 교란변수

코호트 등록일부터 Index date기간 동안 선행연구<sup>15-17)</sup>를 기반으로 라모트리진 사용 또는 SJS/TEN의 진단에 영향을 미칠 수 있는 요인을 교란요인으로 평가하였다. 질환력으로는 종양, 자가면역질환, 간질환, 당뇨병, 신장질환, 뇌혈관질환, 단순포진, HIV (human immunodeficiency virus) 등을 검토하였고, 약물사용력으로는 알로푸리놀, 비스테로이드성 소염진통제(옥시카삼 유도제), 항생제, 이뇨제, 네비라핀, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 발프로

산 등을 검토하였다.

5. 통계분석

환자군과 1:20 매칭된 대조군의 질환력, 약물사용력 등 일 반적 특성의 차이를 기술분석 하였다. 연속형 변수는 평균 및 표준편차로, 범주형 변수는 빈도 및 백분율로 제시하였다. 라모트리진의 SJS/TEN 연관성은 조건부 로지스틱 회귀 분석(conditional logistic regression model)을 활용하여 보정 전 오즈비(crude odds ratio, 이하 crude OR)와 95% 신뢰구간 (confidence interval, CI)을 산출하였다. 또한, 동반질환 및 병 용약물 사용력 등을 보정 후 다변수보정모형을 통하여 보정 오즈비(adjusted odds ratio, 이하 adjusted OR)와 95% 신뢰구 간을 산출하였다. 통계분석 프로그램으로는 SAS 9.3을 이용 하였으며, 통계적 유의성을 유의수준 0.05로 검정하였다.

결 과

2011년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 뇌전증 및 양 극성 장애, 우울 에피소드를 진단받은 환자 6,394,539명 중 SJS/TEN환자군은 496명이었고, 환자군과 연령, 성별, 코호 트 등록일을 매칭하여 20배수 임의 선정환 대조군은 9,920

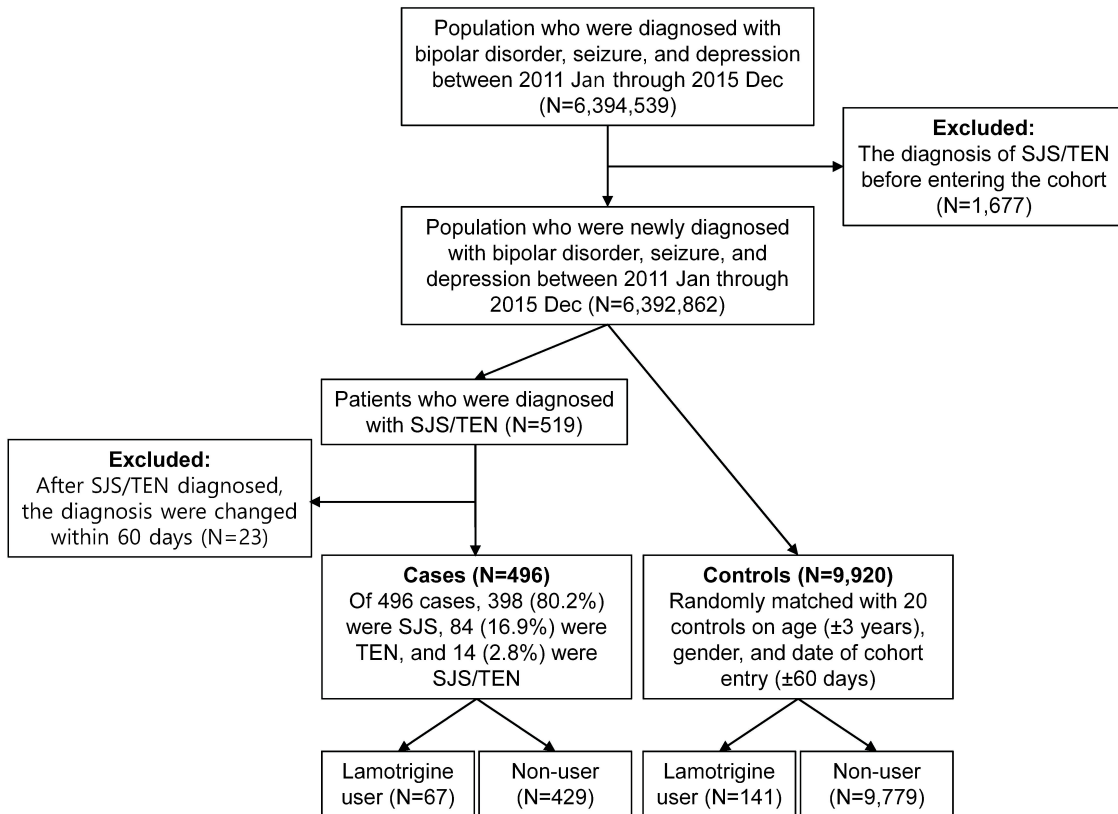


Figure 1. Study population inclusion and exclusion criteria. SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

**Table 1.** Characteristics between cases and controls

		Case (N=496)		Control (N=9,920)		p-value
		n	(%)	n	(%)	
Lamotrigine use		67	13.5	141	1.4	< 0.001
Gender	Male	227	45.8	4,540	45.8	1.000
	Female	269	54.2	5,380	54.2	
Age (years, mean±SD)		55.5	22.1	55.6	21.4	0.872
Comorbidities	Cancer (any)	49	9.9	625	6.3	0.002
	HIV	<5	-	<5	-	0.823
	Liver disease	258	52.0	2,153	21.7	<0.001
	Herpes simplex	80	16.1	114	1.1	<0.001
	Diabetes mellitus	220	44.4	2,546	25.7	<0.001
	Kidney disease	55	11.1	268	2.7	<0.001
	Cerebrovascular disease	143	28.8	2,128	21.5	<0.001
Concurrent medication use	Allopurinol	60	12.1	86	0.9	<0.001
	NSAIDs (Oxicam derivatives)	113	22.8	1,039	10.5	<0.001
	Antibiotics	34	6.9	133	1.3	<0.001
	Antidiuretics	18	3.6	47	0.5	<0.001
	Carbamazepine	85	17.1	508	5.1	<0.001
	Oxcarbazepine	19	3.8	141	1.4	<0.001
	Phenobarbital	21	4.2	129	1.3	<0.001
	Phenytoin	41	8.3	236	2.4	<0.001
	Valproic acid	115	23.2	1,591	16.0	<0.001

SD, standard deviation; HIV, human immunodeficiency virus; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Table 2.** Association between use of lamotrigine and the risk of SJS/TEN

	Case n (%)	Control n (%)	Crude OR		Adjusted OR*	
			OR	95% CI	OR	95% CI
No use	429 (86.5)	9,779 (98.6)	Reference		Reference	
Lamotrigine use	67 (13.5)	141 (1.4)	10.83	7.97-14.72	10.93	7.48-15.97
Within 30 days	54 (10.9)	64 (0.6)	19.23	13.22-27.98	23.73	15.17-37.12
30-60 days	8 (1.6)	13 (0.1)	14.03	5.78-34.02	13.38	4.39-40.81
Over 60 days	5 (1.0)	64 (0.6)	1.78	0.71-4.45	0.99	0.34-2.93

\*Adjusted odds ratio was found after controlling for cancer, liver disease, herpes simplex, diabetes mellitus, kidney disease, cerebrovascular disease, allopurinol, an oxicam derivative, antibiotics, antidiuretics, carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, and valproic acid.

명 이었다(그림 1). 환자군 중 398명(80.2%)은 SJS를 진단받은 환자였으며, TEN 84명(16.9%), SJS와 TEN을 동시에 진단받은 환자는 14명(2.8%)이었다.

환자군 중 라모트리진을 사용한 사람은 67명(13.5%), 대조군 중 라모트리진을 사용한 사람은 141명(1.4%)으로 환자군에서 라모트리진 사용 비율이 현저히 높게 나타났다(표 1). 또한, 환자군에서 대조군 대비 간질환(52.0% vs. 21.7%,  $p < 0.001$ ), 당뇨병(44.4% vs. 25.7%,  $p < 0.001$ ), 신장질환(11.1% vs. 2.7%,  $p < 0.001$ )의 비율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 약물사용력에 있어서 비스테로이드성 소염진통제

(옥시캠 유도체, 22.8% vs. 10.5%,  $p < 0.001$ ), 알로푸리놀(12.1% vs. 0.9%,  $p < 0.001$ ), 카르바마제핀(17.1% vs. 5.1%,  $p < 0.001$ ), 페니토인(8.3% vs. 2.4%,  $p < 0.001$ ) 등 대부분의 약물에 있어 환자군이 대조군보다 높은 비율로 사용하고 있었다.

라모트리진 사용과 SJS/TEN의 연관성 분석은 보정 전 오즈비가 10.83 (crude OR=10.83, 95% CI: 7.97-14.72)이었고, 보정 오즈비는 10.93 (adjusted OR=10.93, 95% CI: 7.48-15.97)으로, 라모트리진 사용은 약 10.9배 SJS/TEN 위험을 증가시키는 것으로 나타났다(표 2). 복용시점에 따른 분석

**Table 3.** The risk of SJS/TEN depending on the concurrent medication use of anticonvulsants

	Cases n (%)	Controls n (%)	Crude OR		Adjusted OR*	
			OR	95% CI	OR	95% CI
No lamotrigine use	429 (86.5)	9,779 (98.6)	Reference		Reference	
Lamotrigine use	67 (13.5)	141 (1.4)	10.83	7.97-14.72	10.93	7.48-15.97
Monotherapy	23 (4.6)	52 (0.5)	10.08	6.11-16.63	13.52	7.83-23.36
With valproic acid	43 (8.7)	75 (0.8)	13.07	8.87-19.25	13.02	8.37-20.27
Combination with anticonvulsants except for valproic acid	1 (0.2)	14 (0.1)	1.63	0.21-12.41	1.44	0.16-12.81

\*Adjusted odds ratio was found after controlling for cancer, liver disease, herpes simplex, diabetes mellitus, kidney disease, cerebrovascular disease, allopurinol, oxciam derivatives, antibiotics, antidiuretics, carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, and valproic acid.

**Table 4.** Association between use of antiepileptic drugs and the risk of SJS/TEN

	Case n (%)	Control n (%)	Crude OR		Adjusted OR*	
			OR	95% CI	OR	95% CI
Antiepileptic drugs, n (%)						
Carbamazepine	85 (17.1)	508 (5.1)	3.83	2.98-4.92	3.43	2.56-4.59
Oxcarbazepine	19 (3.8)	141 (1.4)	2.76	1.7-4.5	1.60	0.89-2.87
Lamotrigine	67 (13.5)	141 (1.4)	10.83	7.97-14.72	10.93	7.48-15.97
Phenobarbital	21 (4.2)	129 (1.3)	3.36	2.10-5.37	1.60	0.89-2.87
Phenytoin	41 (8.3)	236 (2.4)	3.70	2.62-5.22	2.30	1.49-3.55
Valproic acid	115 (23.2)	1,591 (1.6)	1.58	1.27-1.96	0.87	0.67-1.14

\*Adjusted odds ratio was found after controlling for cancer, liver disease, herpes simplex, diabetes mellitus, kidney disease, cerebrovascular disease, allopurinol, oxcam derivative, antibiotics, antidiuretics, and other antiepileptic drugs except for the drug being analyzed (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, valproic acid).

결과, index date 이전 30일 이내 라모트리진을 복용한 사람은 대조군 대비 환자군에서 보정 전 19.23배(crude OR 19.23, 95% CI: 13.22-27.98)이었고, 교란요인 보정 후에는 23.73배(95% CI: 15.17-37.12)로 연관성이 증가한 것을 확인할 수 있었다. Index date 이전 30-60일 이내에 라모트리진을 사용한 사람 역시 대조군 대비 환자군에서 SJS/TEN 위험이 14.03배(crude OR 14.03, 95% CI: 5.78-34.01), 교란변수 보정후 13.38배(95% CI: 4.39-40.81)로 통계적으로 유의하게 차이가 나타났다.

항전간제 간 병용 사용 시 SJS/TEN과의 연관성 분석 결과, 라모트리진 단독 사용과 라모트리진과 발프로산 병용 사용 시 연관성은 각각 13.52배(adjusted OR=13.52, 95% CI: 7.83-23.36), 13.02배(adjusted OR=13.02, 95% CI: 8.37-20.27)로 통계적으로 유의하였으나, 라모트리진과 기타 항전간제 병용 시 연관성은 통계적으로 유의미한 차이가 나타나지 않았다(표 3).

항전간제 종류별 SJS/TEN과의 연관성 분석 결과, 라모트리진과 SJS/TEN의 연관성이 10.93배로 가장 높게 나타났고

(adjusted OR=10.93, 95% CI: 7.48-15.97), 뒤 이어 카르바마제핀은 3.43배(adjusted OR=3.43, 95% CI: 2.56-4.59), 페니토인 2.30배(adjusted OR=2.30, 95% CI: 1.49-3.55)인 것으로 나타났다(표 4). 이 외의 다른 항전간제는 잠재적 교란요인 보정 시 SJS/TEN과의 연관성이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

### 고 찰

본 연구는 우리나라 국민 전수의 보험청구자료인 국민건강보험공단의 보험청구 자료를 활용하여 라모트리진과 SJS/TEN의 연관성을 분석하였으며, 주요 결과로는 라모트리진 사용군에서 SJS/TEN의 연관성이 약 10.9배 유의하게 높게 나타났다는 것이다. 또한 SJS/TEN은 약물 첫 사용으로부터 60일 이내에 발생 위험성이 높은 것으로 나타났다.

본 연구에서 확인한 라모트리진 사용으로 인한 SJS/TEN의 연관성이 증가하는 경향은 선행 연구와 일치하였다. The EuroSCARs 연구에서 SCARs 위험도에 강한 연관성을 보이는 약제로 최근에 라모트리진을 포함하였다.<sup>18)</sup> 또한, 대만에

서 보험청구 자료를 분석하여 확인한 항진간제와 SCARs 연관성 연구 결과, 라모트리진 사용은 SCARs를 8.55배 증가시키는 것으로 나타났으나, 샘플수가 적어 통계적 유의성은 없었다(adjusted OR=8.55, 95% CI: 0.65-112.51).<sup>13)</sup> 국내 노인 환자 대상으로 보험청구자료를 분석한 결과 역시 항진간제와 SCARs의 연관성은 3.40배(adjusted OR=3.40, 95% CI: 1.76-6.58)이었으며, 이 중 라모트리진 사용은 SCARs를 약 4.0배 증가시키는 경향성을 나타내었다(adjusted OR=4.0, 95% CI: 0.21-∞).<sup>12)</sup> 하지만 본 연구에서는 선행연구에 비해 라모트리진 사용에 따른 SCARs의 연관성이 매우 높게 추정되었다. 이는 대조군 선정에 있어 상대적으로 건강한 대조군이 선정됨으로써 연관성이 과추정되었을 가능성을 완전히 배제하기 어렵기 때문일 것으로 해석된다.

본 연구에서 SJS/TEN 발생 이전 60일 이내 라모트리진을 사용한 경우 연관성이 유의미하게 높게 나타났다. 이는 다른 선행연구에서도 라모트리진을 포함한 항진간제 사용시작 8주 이내에 SJS 또는 TEN이 발생하는 것으로 보고된 결과와 일치하는 내용이다.<sup>19,20)</sup> 국내 허가사항에서도 약물투여 시작 8주 내에 증상이 주로 나타나는 것으로 기재되어 있다. 따라서 의료진은 라모트리진 처방 시 적어도 초반 두 달 정도는 피부반응에 대해 주의 깊게 관찰하고, 피부증상 발생 이전에 발열, 눈의 불편감, 삼킬 때 통증과 같은 전구 증상이 나타날 경우<sup>21)</sup> 환자의 상태를 빠르게 파악하고 원인 약제의 사용을 중단함으로써 질병의 예후 개선에 기여할 수 있을 것이라 본다.<sup>22)</sup>

라모트리진 이외에도 카르바마제핀 및 페니토인 등 다른 항진간제 역시 SJS/TEN과 연관된 것으로 나타났으며, 이는 선행연구에서도 잘 알려진 내용이다.<sup>12,13,19,23)</sup> 다만, 본 연구에서 발프로산이 상대적으로 다른 항진간제에 비해 SJS/TEN 연관성이 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다. The EuroSCARs 자료를 통해 SCARs를 유발하는 약제에 대한 위험도를 평가한 Mockenhaupt 등(2008)<sup>18)</sup>은 발프로산이 다른 항진간제에 비해 상대적으로 SCARs와의 연관성이 낮으며 발병 기간도 상대적으로 길다고 보고한 바 있다. 일부 연구에서는 발프로산 자체가 SCARs의 위험인자라기 보다는 특히, 발프로산과 라모트리진을 병용할 경우 SCARs위험이 높아진다고 설명하였다.<sup>24)</sup> 하지만, 본 연구에서는 라모트리진 단독 사용 대비 라모트리진과 발프로산의 병용 사용이 특별히 SJS/TEN의 위험을 증가시키지는 않는 것으로 보아, 발프로산이 상대적으로 다른 항진간제에 비해 SJS/TEN에 대한 영향성 낮다는 근거를 지지하는 것으로 보여진다.

본 연구는 선행연구에 비해 상대적으로 충분한 환자군을 확보하여 라모트리진과 SJS/TEN의 연관성을 분석하였다는 데 의의가 있을 것이다. 하지만, 본 연구에는 몇 가지 제한점이 존재한다. 첫째, 이차자료원인 국민건강보험공단의 보

험청구자료의 특성상 SJS 또는 TEN 진단코드가 정확하지 않을 수 있을 것이다. 하지만, SJS 또는 TEN 진단코드의 타당성에 대한 선행 연구를 보면 양성예측도(positive predictive value)가 0.79-0.87로 비교적 우수한 정확성을 갖는 것으로 나타났다.<sup>25)</sup> 또한, 본 연구에서 SJS/TEN 진단 이후 60일동안 모니터링을 통해 SJS/TEN 진단코드가 있으나 실제 SJS/TEN이 아닌 경우 환자군에서 제외함으로써 연구의 신뢰도를 높이고자 하였다. 둘째, 초기 코호트 대상자인 뇌전증 또는 양극성 장애, 우울 에피소드 환자의 중증도를 파악하지 못하였다. 이는 환자군과 성별, 연령, 코호트 등록일을 매칭한 대조군을 선정하였음에도 두 군간 질환력 및 약물 사용 등에 있어 유의한 차이가 나타났고, 상대적으로 건강한 대조군이 선정되었을 가능성을 배제하기 어려워 보인다. 본 연구에서는 다변수보정모형을 통해 두 군간 차이가 있는 요인에 대해서는 보정을 하였으나, 본 연구에서 측정하지 못한 요인에 대해서는 여전히 두 군간 차이가 존재할 수 있으며, 이는 라모트리진과 SJS/TEN의 연관성에 영향을 미칠 수 있다. 셋째, 라모트리진의 사용량 및 사용기간에 따른 SJS/TEN의 연관성까지 평가하지 못하였다. 마지막으로, 본 연구는 뇌전증 또는 양극성 장애, 우울 에피소드를 진단받은 사람을 대상으로 라모트리진과 SJS/TEN의 연관성을 분석한 것으로, 본 연구 결과를 일반 인구집단(general population)으로 일반화 시키는데 해석에 주의가 필요할 것이다.

본 연구는 대규모 보험청구자료를 활용하여 라모트리진과 SJS/TEN의 연관성에 대해 분석한 결과 라모트리진이 SJS/TEN의 위험성을 유의미하게 증가시켰으며, SJS/TEN 발생 이전 60일 이내 라모트리진을 사용한 경우 그 위험성이 높아지는 것을 확인하였다. 따라서 뇌전증 등에 라모트리진 치료를 시작하는 경우 피부 이상반응이 나타나면 SJS 또는 TEN의 가능성을 의심하고 환자의 상태를 면밀히 관찰하여 안전한 약물 사용을 위해 노력해야 할 것이다.

## 감사의 말씀

본 연구는 2016년 국민건강보험공단과 협업을 통해 수행한 과제입니다. 국민건강보험공단의 건강보험 빅데이터를 분석할 수 있도록 협조해주신 국민건강보험공단 및 관계자 분들께 감사드립니다. 또한 본 연구를 수행하는데 문헌검토 등을 도와주신 이혜영님과 김은진님께도 감사의 말씀을 드립니다.

## REFERENCES

1. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol* 2016;43:758-66.

2. Yang MS, Jung JW, Kang HR. Severe Cutaneous Adverse Reaction. *Korean J Med* 2014;87:665-74.
3. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical Classification of Cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and Erythema Multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
4. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms. *Med Clin North Am* 2010;94:645-64.
5. Roujeau JC, Stern RS. Severe Adverse Cutaneous Reactions to Drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
6. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:803-15.
7. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Serious skin disorders suggestively caused by Lamictal tablets for pediatrics 2mg and 5mg, and Lamictal tablets 25mg and 100mg. [serial online] 2015 Feb. Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000198527.pdf> [accessed 2018 July 11]
8. U.S. Food and Drug Administration. LAMICTAL XR (lamotrigine) extended-release tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 1994. [serial online] 2015 Mar. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/022115s011s018lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022115s011s018lbl.pdf) [accessed 2018 July 10]
9. Electronic Medicines Compendium. Lamotrigine 100mg tablets. [serial online] 2015 Apr. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/> [accessed 2018 July 10]
10. 식품의약품안전처. 의약품 제조(수입)품목 허가사항 변경지시. [serial online] 2008 July. Available from: [http://www.nifds.go.kr/brd/m\\_86/view.do?seq=5510](http://www.nifds.go.kr/brd/m_86/view.do?seq=5510) [accessed 2018 July 11]
11. 식품의약품안전처. 의약품 상세정보: 라미탈정25밀리그램, 50밀리그램, 100밀리그램(라모트리진). Available from: [http://drug.mfds.go.kr/html/bxsSearchDrugProduct.jsp?item\\_Seq=200209641](http://drug.mfds.go.kr/html/bxsSearchDrugProduct.jsp?item_Seq=200209641) [accessed 2018 July 20]
12. Kim JY, Lee J, Ko YJ, Shin JY, Jung SY, Choi NK, Park BJ. Multi-Indication Carbamazepine and the Risk of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Korean Elderly Patients: A Korean Health Insurance Data-Based Study. *PLoS One* 2013;8:e83849.
13. Gau SS, Chao PF, Lin YJ, Chang CJ, Gau CS. 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;28:509-17.
14. Kwon KE, Jung SY, Jung HJ, Kim BG, Park BJ. A Systematic Review on the Causative Medicines for Stevens-Johnson Syndrome. *Korean J Clin Pharm* 2013;23:344-64.
15. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, Dalbeth N. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: A proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012;64:2529-36.
16. Yang CY, Chen CH, Deng ST, Huang CS, Lin YJ, Chen YJ, Wu CY, Hung SI, Chung WH. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: A nationwide population-based study in taiwan. *JAMA Internal Med* 2015;175:1550-7.
17. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Naldi L, Dunant A, Viboud C, Roujeau JC, EuroSCAR Study Group. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:25-32.
18. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
19. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. 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;353:2190-4.
20. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F, Mockenhaupt M, Paoletti C, Shapiro S, Shear N, Schöpf E, Kaufman DW. Medication Use and the Risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-8.
21. Wang XQ, Lv B, Wang HF, Zhang X, Yu SY, Huang XS, Zhang JT, Tian CL, Lang SY. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reaction: Update data from 1999-2014. *J Clin Neurosci* 2015;22:1005-11.
22. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and stevens-johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
23. Ordoñez L, Salgueiro E, Jimeno FJ, Manso G. Spontaneous reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with antiepileptic drugs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:2732-7.
24. Kavitha S, Anbuchelvan T, Mahalakshmi V, Sathya R, Sabarinath TR, Gururaj N, Kalaivani S. Stevens-Johnson syn-

drome induced by a combination of lamotrigine and valproic acid. *J Pharm Bioallied Sci* 2015;7:S756-8.

25. Frey N, Bircher A, Bodmer M, Jick SS, Meier CR, Spoendlin

J. Validation of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis diagnoses in the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:429-36.