

약진

최 유 원

이화여자대학교 의학전문대학원 피부과학교실

Drug Eruption

You Won Choi

Department of Dermatology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Drug eruptions are common problems in hospital inpatients and outpatients. Cutaneous drug reactions range from mild to severe and from those localized only to skin to those associated with systemic disease. Cutaneous drug reactions are also a challenging diagnostic problem since they can mimic a large variety of skin diseases, including viral exanthem, collagen vascular disease, neoplasia, bacterial infection, psoriasis, and autoimmune blistering disease, among others. Furthermore, determining a particular medication which caused an eruption is often difficult when the patient is taking multiple drugs. In this review, clinical manifestations of adverse cutaneous drug reactions are described. A morphologic approach to drug eruption includes those that are classified as exanthematous eruption, urticaria, pustular eruption, bullous eruption, fixed drug eruption, photosensitive eruption, skin necrosis, lichenoid eruption, cutaneous pseudolymphoma, lupus erythematosus, and hand-foot syndrome. And also, recently reported cutaneous adverse reactions associated with newly developed drugs, such as epidermal growth factor receptor inhibitors, low molecular weight tyrosine kinase inhibitors, tumor necrosis factor-alpha antagonists, sirolimus and granulocyte colony-stimulating factor, are discussed. (**Ewha Med J 2012;35(2):76-82**)

Key Words: Cutaneous; Drug eruption; Morphology

서 론

약진(drug eruption)이란 약물 투여 후 본래 사용목적과는 달리 원하지 않거나 예기치 못한 피부 발진이 유발된 경우를 말하며, 전체 입원환자의 30%가 경험하고 피부과 외래환자의 2~4%가 약진에 의한다고 보고되었다[1,2]. 일반적으로 다음과 같은 6가지 조건을 만족할 경우 약물에 의한 발진으로 생각할 수 있는데 첫째, 약제 투여와 피부발진 발생 사이의 기간이

짧아야 하며 둘째, 약제 투여 중단 후 피부 병변이 호전되어야 하며 셋째, 재투여 시 피부발적이 다시 발생하여야 하며 넷째, 의심 약제를 단독 투여했거나, 병용투여를 한 경우에 병용 약제는 장기간 투여한 약제여야 하며 다섯째, 다른 요인에 의해 악화될 수 있는 기존의 피부 질환을 배제해야 하며 여섯째, 약진에 합당한 조직소견을 보여야 한다[3]. 약진을 진단하는 방법으로는 경구유발검사가 있으나 위험성 때문에 제한된 경우에만 사용되며 피내검사, 단자검사, 소파검사, 첩포검사, 소파첩포검사 등이 시도되고 있으나 재현성이 낮고 신뢰도가 떨어져 임상적으로는 이용되지 못하고 있다[4,5].

약진의 대부분은 피부에 국한되어 나타나나 때로는

Corresponding author: You Won Choi, Department of Dermatology, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel: 82-2-2650-5159, Fax: 82-2-2652-6925
E-mail: uwon313@ewha.ac.kr

전신 반응으로 약물에 의한 과민성 증후군(drug hypersensitivity syndrome)이나 독성 표피 괴사용해증(toxic epidermal necrolysis)과 같이 심한 형태로 나타나기도 한다[6]. 약진의 피부증상은 매우 다양하게 나타나는데 여러 약물이 비슷한 피부병변을 일으키기도 하고 한 가지 약물이 여러 형태의 병변을 일으키기도 하므로 임상양상만으로 원인 약제를 알아내기는 어려우며, 우리나라에서는 흔히 여러 약제를 혼합하여 복용하고 성분을 알 수 없는 한약이나 건강보조식품을 복용하므로 원인 약제를 규명하는 것이 더욱 힘들다.

약진의 발생률은 계속 증가하는 추세이며 외래나 입원환자의 약진 발생 시 대부분 임상양상을 통해 진단하게 되므로, 본 종설에서는 발진형태에 따른 약진의 여러 임상양상에 대해 기술하고, 최근 사용이 증가하여 이에 따른 피부부작용이 증가하는 약제의 약진에 대해 기술하여 약진에 대한 이해의 폭을 넓히고자 한다.

본 론

1. 발진형태에 따른 약진의 임상양상

약진을 발진형태에 따라 나누어보면 발진형, 두드러기, 농포성, 고정약진, 광과민 발진, 태선모양 발진 등이 있으며, 중증 약진으로는 Stevens-Johnson 증후군, 독성 표피 괴사용해증, 과민성 증후군 또는 호산구증가증 및 전신증상을 동반한 약진(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 등이 있다.

1) 발진형 발진(Exanthematous eruption)

가장 흔한 임상형태로 가려움증을 동반한 홍역모양(morbiliform)의 반점과 구진이 전신에 대칭적으로 발생하며, 약물 투여 후 증상 발현까지의 시간이 약 4~14일 정도 걸린다[7]. 지연형 알레르기반응과 면역복합체에 의해 발생한다고 알려져 있다. 과민성 증후군은 발열, 발진형 피부발진, 림프절종대, 호산구 증가증과 함께 전신적인 장기손상이 동반되며 10%에서 사망하는 것으로 알려져 있다[3]. 대표적인 원인 약제로는 penicillin, sulfonamide, phenylbutazone, diphenylhydantoin, barbiturate, carbamazepine, allopurinol, chloramphenicol, tetracycline, gold 등이 있다[8,9].

2) 두드러기(Urticarial eruption)

두드러기, 맥관부종, 혈청병모양 반응(serum sickness-like reaction) 등으로 나타나며 약물 투여 후 수

분 이내에 증상이 발현된다[7]. 주로 I, III형 알레르기 반응에 의해 발생하는데 예로는 penicillin, cephalosporin, insulin, pyroxicam 등이 있으며, 약제가 직접 비만세포를 자극하며 탈과립을 유발하여 발생하기도 하는데 그 예로는 narcotic opioid, vancomycin, radiocontrast media, aspirin 등이 있다[10].

3) 농포 발진(Pustular eruption)

농포성 약진은 비교적 드문 질환으로 여드름모양 발진이나 급성 전신 발진 농포증(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)으로 나타나는데 농포성 건선, 각질화 농포성 피부염, 포진상 농가진, 포진상 세균진, 다형홍반, Sweet 증후군과 감별해야 한다. 보통 홍반 위에 침두대 크기의 농포가 전신에 발생하며, 발열, 두통, 근육통, 인후통 등이 동반될 수 있으며, 대부분 발진은 투약 후 24시간 이내에 발생한다. 백혈구증다증이 동반되기도 한다. 원인 약제로는 해열진통제와 항생제가 있다[3].

4) 수포 발진(Bullous eruption)

거짓포르피린증(pseudoporphyria), 약제유발 선상 IgA 병, 천포창, 유천포창, 다형홍반, Stevens-Johnson 증후군, 독성 표피 괴사용해증 양상으로 나타난다. Penicillin, allopurinol, sulfonamide, hydantoin, barbiturate 등에 의해 유발되며 면역복합체에 의해 발생한다고 알려져 있다[3].

5) 고정약진(Fixed drug eruption)

약물 투여 후 24시간 이내에 증상이 나타난다[7]. 원인약물을 투여할 때마다 반복적으로 동일부위에 경계가 명확한 홍반성 반과 부종을 동반한 병변이 발생하는데, 시간이 지남에 따라 자색 또는 갈색으로 변한다. 점막을 침범하며 드물게 수포가 형성되기도 한다. 진단이 쉽고 첩포검사라도 용이하게 원인약제를 확인할 수 있다. Barbiturate, phenolphthalein, oxyphenbutazone, sulfonamide, dapsone, tetracycline 등에 의해 유발된다[3].

6) 광과민 발진(Photosensitive eruption)

Sulfonamide, chlorpromazine, griseofulvin, amiodarone, phenothiazine, hydrochlorothiazole, nalidixic acid 등에 의해 햇빛 노출 부위에 발생된다. Amiodarone을 복용한 환자의 반수 이상에서 광과민증이 나타난다고 알려져 있는데, amiodarone을 4개월 이상 지속적으로

사용하였을 때는 환자의 75%에서 광과민증이 나타날 정도로 흔하며 일광노출 시 30분에서 2시간 후에 노출부위에 작열감, 따끔거리는 느낌, 홍반이 나타났다가 일광노출을 중지하면 수 시간에서 2일 후에 없어진다[11].

또한, 약물에 의해 광과민 질환이 생기기도 하는데, hexachlorobenzene, procainamide, isoniazid에 의해 지연 피부 포르피린증(porphyrria cutanea tarda), 홍반 루푸스, 펠라그라 등이 유발되기도 한다[12].

7) 피부괴사(Coumarin-induced skin necrosis)

Coumarin 유도체의 경구 투여 후 1주 내에 나타나는 비교적 드문 약진으로 여성에서 호발한다. 압통을 동반하는 홍반성 부종으로 시작하여 보통 수 일 내에 출혈성 수포, 적자색의 피부괴사, 궤양이 형성된다. 주로 피하지방층이 풍부한 둔부, 대퇴부, 여성의 유방에 발생한다[3].

8) 태선모양 발진(Drug-induced lichenoid eruption)

임상, 조직학적으로 편평태선과 유사하게 보이는 약진으로, 50~70세에 호발하고 체간과 사지에 대칭적으로 발생하며 호산구 증다증이 특징이다. 편평태선과는 달리 병변의 크기가 더 크고 Wickham 선조는 보이지 않으며 특정한 호발부위가 없고 점막은 침범되지 않으며 Koebner 현상도 볼 수 없다. 지연형 면역반응이 관여할 것으로 추정되며, captopril, para-aminosalicylic acid, carbamazepine, chlorpromide, gold 등에 의하며 보통 약 중단 후 1~2주 내 빨리 호전된다[13].

9) 약물에 의한 거짓림프종(Drug-induced cutaneous pseudolymphoma)

약물 복용 2~8주 내에 발생하는데, 가려움증이 있는 홍역모양의 반구진성 발진이 전신(주로 안면부, 상지, 체간)에 나타나며 고열, 림프절 종대가 동반된다. 약 중단 후 3~4주 내에 호전된다. 흔한 원인 약물로는 phenytoin, phenobarbital, primidone, trimethamidone, carbamazepine, sulfonamides, allopurinol 등이 있다[3].

10) 약물유발 홍반 루푸스(Drug-induced lupus erythematosus)

대부분 약물 투여 후 짧은 기간 내 증상이 나타나지만 minocycline과 같이 오랜 기간 복용 후에 전신 홍

반 루푸스가 나타나는 경우도 있다. 발진은 복용 후 4~20주 사이에 나타나기 시작하며 약 복용 시 충분한 양의 햇빛에 노출되면 피부 발진이 유도된다. 대부분의 환자는 전형적인 아급성 피부 홍반 루푸스의 피부양상보다는 광과민 홍반을 보인다. Statin이나 interferon (IFN)-α에 의해 유발되며 최근에는 etanercept, adalimumab, infliximab, bupropion 등에 의한 보고도 있다[14,15].

일반적으로 약물에 의해 발생한 홍반 루푸스는 비교적 피부발진이 드물고, 항히스톤항체의 양성률이 높은 것으로 알려져 있으며, 예후는 비교적 양성경과를 취해 약물을 중단한 후 수 주 혹은 수 개월 내에 회복되지만, 계속 재발하고 전신형으로 진행하기도 한다. 원인이 되는 약제로 hydralazine, isoniazid, diltantin, procainamide, chlorpromazine, minocycline 등이 있다[16,17].

11) 수족증후군(Hand-foot syndrome)

수족증후군은 항암화학요법을 시행하는 환자에서 발생할 수 있으며, 손 또는 발에 부종성 홍반과 수포의 병변으로 나타나고 통증과 이상감각증이 지속되며 구강과 항문에 점막염이 함께 동반될 수 있다[18]. 약을 끊은 후 1~2주가 지나면 자연히 증상이 호전되고 피부 병변도 정상화된다[19]. 수족증후군은 고전적인 항암제로 알려진 fluorouracil, capecitabine, cytarabine, doxorubicin, docetaxel 등을 복용하는 경우 잘 발생하며[20], receptor tyrosine kinases 중의 하나인 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)를 억제하는 약을 복용하는 경우에도 나타날 수 있다[19].

12) 기타

그 외 백혈구 파쇄성 혈관염, 홍반성 감각둔감증후군, 말단홍반증, 과색소침착, 육아종 조직반응 등도 보고된 바 있다[21,22].

2. 새로운 약제들에 의한 약물발진

많은 약제들이 개발되고 새로운 약제들의 사용이 증가하면서 부작용이 새로이 보고되고 있다. 최근 새로운 약제들에 의해 보고된 약물발진을 소개하고자 한다.

1) EGFR inhibitors

Cetuximab (Erbix[®]), IMC-C225, Merck Serono,

Geneva, Switzerland; Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA; Imclone Systems, New York, NY, USA)은 대장직장암을 비롯하여 두경부암, 폐암, 신장암, 췌장암 등 상피 세포 기원의 소형 종양에 항암효과를 가지는 것으로 알려져 있다[23]. 피부 부작용은 여드름양 발진, 조갑주위염, 피부 건조증, 손가락 끝 표피탈락, 탈모증, 과색소침착, 모세혈관 확장증 등이 생길 수 있으며, 이 중 여드름양 발진이 가장 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다[23]. Cetuximab 치료 후 발생한 구진농포성 발진에 대해 이전부터 많은 보고들이 있었는데, 일반적으로 70~100%의 발생률을 보였고, 치료 시작 후 빠르면 2일에서 늦게는 6주까지 발생하였으며 평균적으로 1주경부터 발생한다[24]. Erlotinib (Tarceva[®], OSI Pharmaceuticals, Inc., Melville, NY, USA, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA, and F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland)은 주로 비소세포성 폐암(non-small cell lung cancer)이나 췌장암의 치료에 사용된다[25]. Erlotinib 복용 후에 생기는 부작용으로는 피부와 관련된 부작용이 가장 흔하며, 여드름양 발진, 수족 증후군, 조갑의 변화나 조갑주위염, 피부건조증, 모발의 변화, 피부 박탈, 혈관 확장증 등이 있다[26]. 이 중에서도 여드름양 발진이나 조갑 주위염, 피부가 갈라지는 증상이나 피부 건조증이 흔한 것으로 알려져 있다. Gefitinib는 비소세포 폐암을 비롯하여 난소, 유방, 그리고 대장암 등을 포함한 고형 종양에 항암효과를 가지는 것으로 알려져 있으며, 피부 부작용으로는 여드름양 발진, 피부 건조증, 모발 변화 등이 보고되었다[27].

EGFR 억제제의 공통적인 특징으로 여러 논문에서 피부 발진과 항암치료 효과 사이에 연관성이 보고되고 있는데, 피부 발진이 심할수록 암의 치료효과가 높고, 생존 기간도 더 길어진다고 알려져 있다[28]. Cetuximab 치료 후 발진이 생긴 환자군은 생기지 않은 환자군에 비해 종양세포가 치료제에 의미있게 더 잘 반응하였고[29], gefitinib 치료 후에도 발진이 심할수록 치료 효과가 좋은 것으로 나타났다[30]. 또한 전반적으로 약제에 대한 종양의 치료 반응이 좋을수록 보다 심한 구진농포성 발진이 발생하는 경향을 보였다[31]. 따라서 구진농포성 발진 때문에 EGFR 억제제 치료를 중단하는 일이 없도록 환자에게 자세히 설명하고 격려하며, 적극적인 피부과적 치료를 병행하는 것이 필요하다. 약제를 중단하게 되면 피부병변은 회복되지만 cetuximab으로 다시 치료를 시작하게 되면 재발할 수 있다[32]. 따라서 일상생활에 중대한 영향

을 주지 않는 경증의 피부 부작용이 생긴 경우에는 원인 약물의 용량을 감량하거나 중단하지 않고 치료하는 것이 원칙이며, 환자가 견딜 수 있는 최대 허용 용량으로 치료하는 것이 중요하다.

2) Low molecular weight tyrosine kinase inhibitors
Imatinib mesylate (Gleevec[™], Novartis Pharmaceutical Co., Basel, Switzerland)는 bcr-abl, c-kit, platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase의 선택적 억제제로 만성 골수성 백혈병 및 위장관 기질 종양의 치료에 사용된다[33]. 피부부작용으로는 소양감, 부종, 발진형 발진 등이 비교적 흔한 것으로 알려져 있다[34,35]. 그 외 Stevens-Johnson 증후군, 박탈성 홍피증, 급성 전신 발진 농포증, 장미색 비강진모양 발진, 편평태선모양 발진, 호중구성 피부병, 모발색조의 변화, 조갑변형 등이 발생할 수 있으며, 최근에는 Sweet 증후군과 유사한 발진이 발생된 예와 건선양 약진이 발생된 예가 보고되었다[36-40]. Dasatinib은 tyrosine kinase inhibitors의 이차약물로 피하지방층염을 일으킨 예가 보고되었고[41], sunitinib에 의한 흔한 부작용으로는 수족증후군, 모발탈색, 조갑하출혈 등이 있다[19].

Imatinib mesylate 투여 후 피부발진 발생과 증증도는 투여용량에 의존적인 것으로 알려져 있으며[42], 발진의 발생이 과민반응보다는 약리학적 작용에 의한다고 알려져 있어, 약제를 저용량부터 시작하여 점진적으로 증량시키거나 단기간 prednisolone (5 mg/day)을 함께 투여하는 것이 유용하다[43].

3) Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) antagonists
TNF- α 길항제는 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 크론병 등 다양한 질환의 치료에 사용되고 있다. Infliximab 치료의 부작용으로는 소양증, 안면홍조, 오심과 같은 주입 반응(infusion reaction)과 두통, 복통, 결핵의 악화, 심각한 감염, 비호지킨 림프종, 항체 형성 등이 나타날 수 있다[44,45]. 주사부위의 반응이 가장 흔한 부작용이나 임상적으로는 중요하지 않다. 약물 투여 후 TNF- α 와 IFN- α 의 불균형에 의해 새로운 건선이 발생되거나, 항핵항체가 증가하며 전신 홍반 루푸스나 아급성 피부 홍반 루푸스의 증상과 징후가 나타나기도 하며, 백혈구 과쇄성 혈관염이 나타나기도 한다[44]. 간질성 육아종 피부염(interstitial granulomatous dermatitis)과 호산구성 연조직염(cellulitis)도 여러 예가 보고되었다[15].

4) Sirolimus

동종이식 거부반응의 예방목적으로 사용하는 sirolimus의 부작용으로는 여드름모양 발진이 나타나는데, 여드름과는 달리 염증성 병변만 발생하며(특히 농포) 지루 부위뿐 아니라 두피와 팔에도 발생된다. Sirolimus 사용 환자의 99%가 한 가지 이상의 피부 부작용을 겪는 것으로 알려져 있는데 여드름모양 발진 외에 두피의 모낭염, 화농 땀샘염(hidradenitis suppurativa)모양 질환, 아프트궤양, 만성 치주염, 입술균열, 손발톱주위염 등이 나타나기도 하며, 많은 환자가 이뇨제에 반응하지 않으며 1개월 이상 지속되는 만성 부종을 경험한다[46,47].

5) Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)

G-CSF는 고용량의 항암화학요법에 의한 조혈계통의 독성을 예방하고 골수회복을 촉진시키기 위해 사용될 뿐만 아니라 재생불량성 빈혈, 골수이형성, 인간 면역 결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염 등과 같은 질환의 골수억제 시 발생하는 호중구감소증의 치료제로 사용되고 있다[48,49]. 피부에 발생하는 부작용으로는 Sweet 증후군, 수포성 괴저성 농피증, 백혈구 파쇄성 혈관염, 광범위 모낭염 등이 있으며[50-53], 그 밖에 홍역상 반상구진성 발진, 건선의 악화, 피하지방층염과 혈전에 의한 괴사성 피하지방층염 등이 보고되었다[54-57]. 일일 상용량(10 µg/kg) 이하로 투여 시 피부에 발생하는 부작용은 경미하여 치료중단은 드물다. 대부분 G-CSF투여를 중단하거나 용량을 줄이면 수일 이내에 호전되나 스테로이드 국소도포나 경구복용으로 치료한 예들도 보고되었다[58].

결 론

약진의 형태는 매우 다양하고 중증도 역시 다른 전신 장기의 침범 유무에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 약제의 새로운 개발로 약물이 다양해지고, 의사의 처방 없이 약물이 남용, 오용되는 경향이 있으며, 여러 가지 약물이 한꺼번에 투여되는 경우가 많고, 성분을 알기 힘든 한약제나 건강보조식품의 사용이 빈번하여 약진의 발생율은 계속 증가하는 추세이다. 외래나 입원환자의 약진 발생 시 대부분 임상양상을 통해 진단하게 되는데 발진형 발진이 가장 흔하며, 두드러기, 농포성 발진, 고형약진, 광과민 발진, 태선모양 발진 등의 형태로 나타난다. 또한 많은 약제들이 개발되

고 새로운 약제들의 사용이 증가하면서 이에 따른 부작용들이 새로이 보고되고 있다. 의료인은 흔한 약진의 형태뿐 아니라 최근 새로운 약제들에 의한 약물발진에 대해서도 숙지하여야 한다.

참고문헌

1. Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 1976;235:918-923.
2. DeSwarte RD. Drug allergy: problems and strategies. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:209-224.
3. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing; 2008.
4. Barbaud A, Goncalo 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.
5. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
6. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4: 561-572.
7. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug reactions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. St. Louis: Mosby; 2003. p.333-353.
8. Josephs SH, Rothman SJ, Buckley RH. Phenytoin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:166-172.
9. Lee AY. Drug eruption probably caused by penicillin in milk. *Korean J Dermatol* 1986;24:514-517.
10. Ros AM, Juhlin L, Michaelsson G. A follow-up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoates and azo dyes. *Br J Dermatol* 1976;95:19-24.
11. Rappersberger K, Honigsmann H, Ortel B, Tanew A, Konrad K, Wolff K. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol* 1989;93:201-209.
12. Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf* 2011;34:821-837.
13. Shin KS, Cho KH, Lee YS. Clinical study of hospitalized patients with drug eruption during a 10-year period

- (1975-1985). *Korean J Dermatol* 1987;25:176-182.
14. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev* 2010;10:46-50.
 15. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol* 2011;50:619-625.
 16. Kwon TE, Kwon OS, Chung JH, Cho KH, Youn JI. A clinicopathological study of chronic cutaneous lupus erythematosus. *Korean J Dermatol* 1999;37:459-467.
 17. Adachi A, Nagai H, Horikawa T. Anti-SSA/Ro antibody as a risk factor for fluorouracil-induced drug eruptions showing acral erythema and discoid-lupus-erythematosus-like lesions. *Dermatology* 2007;214:85-88.
 18. Suwattee P, Chow S, Berg BC, Warshaw EM. Sunitinib: a cause of bullous palmoplantar erythrodysesthesia, periungual erythema, and mucositis. *Arch Dermatol* 2008;144:123-125.
 19. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005;6:491-500.
 20. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12:131-141.
 21. Sung KJ, Jeong HG, Koh JK. Erythrodysesthesia syndrome due to fluorouracil. *Korean J Dermatol* 1990;28:450-455.
 22. Suh EJ, Kim SH, Kim SW. A case of excess granulation tissue response during etretinate therapy. *Korean J Dermatol* 1986;24:464-468.
 23. Segaert 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.
 24. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317-326.
 25. Tang PA, Tsao MS, Moore MJ. A review of erlotinib and its clinical use. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:177-193.
 26. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:657-670.
 27. Forsythe B, Faulkner K. Overview of the tolerability of gefitinib (IRESSA) monotherapy: clinical experience in non-small-cell lung cancer. *Drug Saf* 2004;27:1081-1092.
 28. Perez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology (Williston Park)* 2003;17:23-28.
 29. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
 30. Jang YH, Choi JH, Lim HY, Lee ES. Study of clinical features of cutaneous side effects associated with ZD 1839. *Korean J Dermatol* 2005;43:22-28.
 31. Chung WK, Chang SE, Ryu MH, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Clinical features of the cutaneous adverse events induced by combination chemotherapy that includes cetuximab (Erbix[®]). *Korean J Dermatol* 2008;46:1478-1487.
 32. Chang GC, Yang TY, Chen KC, Yin MC, Wang RC, Lin YC. Complications of therapy in cancer patients. Case 1: paronychia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4646-4648.
 33. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-1037.
 34. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928-1937.
 35. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:201-206.
 36. Hsiao LT, Chung HM, Lin JT, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report. *Br J Haematol* 2002;117:620-622.
 37. Brouard MC, Prins C, Mach-Pascual S, Saurat JH. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with STI571 in a patient with chronic myeloid leukemia. *Dermatology* 2001;203:57-59.
 38. Konstantopoulos K, Papadogianni A, Dimopoulou M, Kourelis C, Meletis J. Pityriasis rosea associated with imatinib (STI571, Gleevec). *Dermatology* 2002;205:172-173.
 39. Dalmau J, Peramiqul L, Puig L, Fernandez-Figueras MT, Roe E, Alomar A. Imatinib-associated lichenoid eruption: acitretin treatment allows maintained anti-neoplastic effect. *Br J Dermatol* 2006;154:1213-1216.

40. Bae YI, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH. A case of psoriasiform drug eruption induced by imatinib mesylate (GleevecTM). *Korean J Dermatol* 2009;47:722-725.
41. Assouline S, Laneuville P, Gambacorti-Passerini C. Panniculitis during dasatinib therapy for imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:2623-2624.
42. Ugurel S, Hildenbrand R, Dippel E, Hochhaus A, Schadendorf D. Dose-dependent severe cutaneous reactions to imatinib. *Br J Cancer* 2003;88:1157-1159.
43. Rule SA, O'Brien SG, Crossman LC. Managing cutaneous reactions to imatinib therapy. *Blood* 2002;100:3434-3435.
44. Gupta AK, Skinner AR. A review of the use of infliximab to manage cutaneous dermatoses. *J Cutan Med Surg* 2004;8:77-89.
45. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315-1324.
46. Momin SB, Peterson A, Del Rosso JQ. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. *J Drugs Dermatol* 2010;9:627-636.
47. Mota A. Sirolimus: a new option in transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:479-487.
48. Wakefield PE, James WD, Samlaska CP, Meltzer MS. Colony-stimulating factors. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:903-912.
49. Asnis LA, Gaspari AA. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:393-410.
50. Aubin F, Dufour MP, Angonin R, Misery L, Laurent R, Humbert P. Sweet's syndrome associated with cutaneous T cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 1998;8:178-179.
51. Ross HJ, Moy LA, Kaplan R, Figlin RA. Bullous pyoderma gangrenosum after granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Cancer* 1991;68:441-443.
52. Jain KK. Cutaneous vasculitis associated with granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:213-215.
53. Ostlere LS, Harris D, Prentice HG, Rustin MH. Widespread folliculitis induced by human granulocyte-colony-stimulating factor therapy. *Br J Dermatol* 1992;127:193-194.
54. Alvarez-Ruiz S, Penas PF, Fernandez-Herrera J, Sanchez-Pérez J, Fraga J, Garcia-Diez A. Maculopapular eruption with enlarged macrophages in eight patients receiving G-CSF or GM-CSF. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:310-313.
55. Mossner R, Beckmann I, Hallermann C, Neumann C, Reich K. Granulocyte colony-stimulating-factor-induced psoriasiform dermatitis resembles psoriasis with regard to abnormal cytokine expression and epidermal activation. *Exp Dermatol* 2004;13:340-346.
56. Prendiville J, Thiessen P, Mallory SB. Neutrophilic dermatoses in two children with idiopathic neutropenia: association with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy. *Pediatr Dermatol* 2001;18:417-421.
57. Dereure O, Bessis D, Lavabre-Bertrand T, Exbrayat C, Fegueux N, Biron C, et al. Thrombotic and necrotizing panniculitis associated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Br J Dermatol* 2000;142:834-836.
58. Johnson ML, Grimwood RE. Leukocyte colony-stimulating factors: a review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol* 1994;130:77-81.