

약물 알레르기

이재천

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

(Received December 2, 2016; Revised December 9, 2016; Accepted December 16, 2016)

Abstract

Drug allergy

Jaechun Lee

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Drug allergy is defined as the adverse drug reaction provoked by immunological mechanisms or roughly “type B” reaction, the mechanism of which cannot be explained by its own pharmacological mechanism. Drug allergy rarely happens in clinical practice, however, is usually dose-independent, unpredictable, and relatively severe in clinical manifestations. To find the safe alternatives and to prevent further reactions, the causative agents should be investigated. Complete history taking of exposed drugs and drug provocation tests are the mainstay in the diagnosis of the culprit drugs. The information of culprit drugs should be opened and shared among healthcare providers for the further drug safety, called as pharmacovigilance. (*J Med Life Sci* 2016;12(2):98-101)

Key Words : Drug hypersensitivity, Allergy, Drug eruptions, Pharmacovigilance

서론

약물유해반응(Adverse drug reaction)이란 예방, 진단, 치료 등의 목적으로 적절한 투여 경로로 치료용량의 약물을 투여하였을 때 예상치 못한 반응이 나타나는 현상을 뜻하며, 약물의 약리학적 기전으로 이상반응을 설명할 수 있는 A형(type A)과 그렇지 않은 B형(type B)으로 흔히 분류한다. 약물유해반응은 입원환자의 10-20% 가량, 외래환자의 25% 가량 경험할 정도로 비교적 흔하며, 대부분(~85%) A형 약물유해반응이다^{1,2)}.

A형 약물유해반응에는 과용량(overdose, 예를 들면, 경구혈당강하제에 의한 저혈당), 부작용(side effect, 항히스타민제에 의한 입마름, 졸림), 이차효과(secondary or indirect effect, 항생제 사용 후 장내세균변화에 의한 설사), 약물간상호작용(drug interaction, erythromycin에 의한 테오필린 등의 혈중농도에 영향) 등이 속하며, 약물의 약리학적 기전으로 이상반응이 예측가능하고 용량의존적이며 비교적 흔하게 발생하기 때문에 약물의 특성을 이해하고 주의를 기울이면 어느 정도는 발생빈도를 줄일 수

있다. 약물의 약리학적 기전으로 이상반응을 설명할 수 없는 경우를 B형 약물유해반응으로 분류하고 A형에 비해 특징적으로 드물고, 대부분 용량 비의존적으로 나타나고, 중증 이상반응으로 발현되기도 한다.(Table 1)

Table 1. Classification and characteristics of adverse drug reactions.

Characteristics	Type A	Type B
Predictability	Yes	No
Dose dependency	Yes	No
Incidence	Relatively high	Low ~ very low
Mechanism	Overdose	Intolerance
	Toxicity	Idiosyncrasy
	Side effect	Allergy
	Secondary effect	Pseudoallergy
	Drug interaction	

Correspondence to : Jaechun Lee

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 15, Aran 13gil, Jeju-si, Jeju Special self-governing province, 63241, Republic of Korea

E-mail : doc4u@hanmail.net

“약물알레르기(Drug allergy)”는 좁은 의미로는 이상반응이 T 세포 매개 혹은 IgE 의존적 면역반응으로 나타나는 경우를 의미하지만, 실제 이 글에서는 약리학적 기전으로 설명할 수 없는 B

형 약물유해반응을 뜻하는 넓은 의미로 기술하였다.

약물알레르기의 발생빈도

약물알레르기는 용량 비의존적, 예측불가, 비교적 중증반응 등의 핵심어로 특징 지워진다. 특정 예방, 진단, 치료 목적의 약물 투여 후 발생하는 약물알레르기에 대한 전수조사는 시행하기 어렵고, 발생 사례에 대한 보고는 자발적 의지에 의존하기 때문에 실제 발생빈도에 비해 현저히 드물게 보고되는 경향이 있다. 과거력에 의존한 설문조사 방법이 널리 쓰이기 때문에 약물투여 후 나타나는 경미한 이상반응을 약물알레르기로 생각하지 않아 누락되기 쉬워 발생빈도가 크게 과소평가되기도 하고, 반면에 알레르기라는 표현에 대한 오해로 쉽게 약물알레르기로 생각해 한편으로는 과대평가되기도 한다. 제주특별자치도 내 우도주민을 대상으로 한 전수설문조사에서 약 1%, 포르투갈에서 시행한 조사에서는 약 7%에서 약물알레르기를 경험한 적이 있다고 답하였다^{3,4)}.

약물알레르기의 분류

약물알레르기는 약물투여로부터 증상 발현까지 걸리는 시간에 따라 즉시형과 지연형으로 나누며, 발현기전에 따라 알레르기성, 비알레르기성으로 분류한다. 즉시형은 두드러기, 혈관부종, 비염, 결막염, 기도수축, 설사, 구역질, 복통, 아나필락시스 등으로 발현되며, 약물투여 후 주로 1시간 이내, 최대 6시간 이내에 증상이 시

작된다. 지연형은 약물 투여 후 최소 1시간 이후에서 수주 후에 나타나며, 두드러기, 반점상구진발진, 혈관염, 스티븐스존슨증후군 등으로 발현되며, 간염, 신장기능저하, 폐장염, 빈혈 등 내부 장기기능의 손상이 흔히 동반된다. 알레르기성은 면역반응의 종류에 따라 I형(IgE 매개반응), II형(IgG 및 보체 관여), III형(IgG, IgM 면역복합체 침착), IV형(T세포 관여) 등으로 세분하는데 실제로는 한가지 이상의 면역반응이 혼재되어 나타나기도 한다.

약물알레르기 원인약물의 진단

약물알레르기가 발생하면 치료약물의 재선정과 차후 재발을 방지하기 위해서 이상반응 발생과 시간적 인과성을 가진 투여 약물들을 대상으로 실제 약물알레르기를 일으킨 원인약물을 밝혀려는 노력이 필요하다. 근거 없이 특정 약물을 약물알레르기의 원인약물로 의심하여 지목하면 차후 고비용-저효과 대체 약물 사용을 유도하게 되는 단점이 있다. 따라서, 약물알레르기 발생시 원인약물 진단을 위한 표준화된, 체계적인 접근이 필수적이다. 현재까지 몇 가지 특정 약물에 대한 약물알레르기 진단법이 확립되어 있을 뿐이며, 검증된 진단법도 드물어 권고사항에 의존하고 있다²⁾. Abacavir 투여 전 HLA-B*5701 스크리닝, 페니실린계 항생제/근이완제 투여전 피부반응시험 등으로 약물알레르기 발생을 예측할 수 있다^{5,6)}.(Table 2)

Table 2. Statement and grade of recommendations with high level of evidences for diagnosis and management of drug allergy (modified from a table in reference 2)

Grade	Statement of recommendations
A	HLA-B*5701 screening before abacavir
B	Good sensitivity and predictive value of skin testing only with β -lactam antibiotics, muscle relaxants, platin salts and heparin
C	Provocation test is the gold standard for causative agents
C	Provocation test is necessary for safe alternatives
C	Pre-medication is useful in non-allergic type, not reliable in IgE-dependent anaphylaxis
C	No standard protocols for desensitization, but successfully applied reference is recommended
C	Skin testing is helpful for diagnosis of immediate reaction with iodinated radiocontrast media

약물알레르기의 병력이 있고, 동등한 효과를 지닌 대체약물이 존재하지 않다면, 원인약물을 정확히 알기 위한 노력이 꼭 필요하다. 페니실린계 항생제, 진통소염제, 국소마취제 등에 의한 약물알레르기 병력이 있는 경우, 중증 약물알레르기 병력이 있었던 경우 등 외에는 개개인의 의학적 상황에 따라 확진을 위한 검사를 진행할지를 결정한다.

직접 약물을 이용해 환자에게 시행하는 피부반응검사가 음성이거나 시도 자체가 여의치 않을 때는 생체외검사를 고려할 수 있다. 약물 특이 IgE 검사, 특이 IgG 검사, 전혈을 이용한 히스타민

유리검사 등이 상업적으로 시행되고 있으나 현재까지 확진검사로 확립된 검사는 없고, 민감도와 특이도가 높지 않아 음성이 나와도 약물알레르기 가능성을 배제할 수 없고, 양성인 나와도 인과관계를 확신할 수 없는 단점이 있어 생체외검사 시행 결과를 해석하는데 유의해야 한다. 최근 약물유전체학의 발전으로 특정 약물과 연관된 HLA (human leukocyte antigen) 대립인자들이 밝혀지면서 중증 약물알레르기의 진단과 예방에 활용되고 있다⁷⁾.(Table 3)

Table 3. Pharmacogenomic biomarkers as predictors of severe drug allergies (modified from a table in reference 7)

Allele	Related drug	% association	Odds ratio	Relevant outcome and ethnicity
HLA-B*5701	Abacavir	100	960	SCAR
HLA-B*1502	Carbamazepine	100-8.6	2504	SJS-Han Chinese
HLA-B*5801	Allopurinol	100-15	580	SCAR-Han Chinese
HLA-B*3101	Carbamazepine	60-5	11	SCAR-Japanese

HLA, human leukocyte antigen; SCAR, severe cutaneous adverse reaction; SJS, Stevens-Johnson syndrome

의심약물 중 원인약물을 유추할 수 없는 경우와 약물알레르기 증상이 의학적으로 제어가 어렵고 치명적일 가능성이 있을 때(스티븐스존스증후군, 독성표피괴사용해, DRESS, 혈관염, AGEP, 주요 내부장기부전 동반 등)는 약물유발검사를 시행해서는 안된다. 진신 동반질환이 있을 경우, 임신부, 의심약물 외에도 동등 효능의 대체약물이 있는 경우에는 약물유발검사를 시행하지 않는다. 약물알레르기 발현에 대처가 가능한 숙련된 의료진과 응급 약물 투여가 가능한 의료 환경에서 시행해야 한다.

약물알레르기 발생시 대처

약물알레르기는 재발방지를 위하여 원인약물의 정확한 진단이 필수적이다. 객관적인 증거 없이 병력에만 의존해서 의심약물을 진단하게 되면 결과적으로 차후 개인의 약물선택에 악영향을 미칠 수 있기 때문이다. 약물알레르기의 원인약물을 정확히 알기 위해서 철저한 병력청취는 물론, 표준화된 피부반응시험, 검증된 검사방법, 때로는 약물을 직접 투여하여 약물알레르기를 유발시키는 약물유발검사 등이 필수적이다. 약물알레르기의 병력이 없는 환자들을 대상으로 특정 약물알레르기 발생여부를 스크리닝하는 것은 적절치 않다. 정확한 진단이 필요하나 시도하기 어려운 진료환경이라면 진단이 가능한 진료환경의 전문가에게 의뢰해야 한다.

약물알레르기의 치료는 개인별, 상황별, 약물별로 다를 수 있다. 긴급한 대처를 요하는 아나필락시스, 혈관부종 등은 원인약물을 중단 한 후 적절한 응급처치를 시행해야한다. 많은 경우, 적절한 치료를 병행하며 약물투여를 지속해야 할지, 아니면 중단을 해야 할지 각 경우의 득실을 따져서 결정해야 한다. 중증 지연형 약물알레르기가 발생하는 경우, 특히 급성기에는 의심약물은 물론 필요성이 낮은 약물 모두 즉각 중단해야한다⁹⁾.

약물알레르기 발생의 예방

약물알레르기의 원인약물에 대한 정확한 정보는 환자의 차후 안전한 의약품 사용, 대체 약물 선정, 약물 인허가 사항 반영에 활용될 수 있다. 환자에게는 차후 동일 혹은 교차반응이 발생 할 수 있는 약물의 재투여를 방지하기 위하여 원인약물이 표기된 의약품안전카드를 발급해주고, 피해야 할 약물 리스트를 제공하고, 대체 투여가 가능한 약물을 주시시켜야 한다. 새로운 처방이나 수술을 받기 전에 담당 의료인에게 본인의 약물알레르기력을 받

드시 알려도록 교육해야 한다⁹⁾. 의료인은 약물 처방시 약물알레르기 과거력이 있는지를 반드시 확인하는 습관을 기르고, 전자의 무기록시스템에 경고 메시지를 표시해 재투여를 방지해야 한다.

약물 전처치에 의한 약물알레르기 예방법은 비알레르기성에서 증상을 예방하거나 경감시킬 수 있어 널리 활용되고 있다. 대표적인 예로 반코마이신 투여시 주입속도를 늦춰 증상발현을 예방하는 것과 요오드계 혈관조영제 투여 전에 스테로이드/항히스타민제 투여 전처치 등이다⁹⁾. 알레르기성, 특히 IgE 의존적 아나필락시스의 예방에는 유용하지 않다.

약물알레르기가 발생하였고, 원인약물을 확인하였으나 원인약물이 질병 치료 혹은 예방에 반드시 필요하고, 다른 약물로 대체가 부적절한 경우에 탈감작(desensitization)을 시도해 볼 수 있다. 탈감작법은 아스피린을 제외하고는 IgE 의존적 약물알레르기에 적용이 가능하다¹⁰⁾. 탈감작법은 아직 공인되거나 표준화된 방법이 없기 때문에 약물의 종류와 상황에 따라 기존 탈감작 성공 사례를 차용해서 시도해야 한다.

약물알레르기 발생 사례 정보를 약물 인허가 기관에 제공하면, 시판 후 약물 인허가 사항에 반영시키는 근거로 활용될 수 있다. 우리나라의 경우, 식품의약품안전처 산하에 한국의약품안전관리원을 두고 2016년 현재 전국 27개 기관에 지역의약품안전센터를 개설하여 실제 의료환경에서 발생하는 약물알레르기 사례를 수집하고 있다.

결 론

약물알레르기는 정확한 병력청취, 약물 계통에 대한 광범위한 정보, 검사방법에 대한 이해, 약물유발검사 등으로 진단한다. 원인약물에 대한 정확한 정보는 재투여 방지, 대체 약물 확보 등 안전한 약물 사용에 꼭 필요하다.

감사의 글

This research was supported by a grant from Ministry of Food and Drug Safety to operation of the Regional Pharmacovigilance Center in 2016.

참고문헌

- 1) Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5: 309–16.
- 2) Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420–37.
- 3) Gomes E, Cardoso M, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1597–601.
- 4) Lee HS, Hong SC, Kim JH, Kim JW, Lee KH, Lee J, et al. Complete enumeration for the prevalence of allergic disease in Udo Isle's inhabitants. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2013;1:116–22.
- 5) Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo M, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68: 702–12.
- 6) Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B* 5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *New England J Med*. 2008;358:568–79.
- 7) Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2012;13:1285–306.
- 8) Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, 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;128:35–44.
- 9) Simons F, Arduzzo L, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;593:1–22.
- 10) Cernadas J, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres M, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity—a consensus statement. *Allergy*. 2010;65:1357–66.