

약물 알레르기의 사회적 부담과 관리

연세대학교 의과대학 내과학교실

박 중 원

Social Burden of Drug Allergy and its Prevention

Jung-Won Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Drug allergy exhibits a wide range of clinical features that partly reflect the diversity of the underlying responsible mechanisms. These range from non-immunologic idiosyncratic reactions to Gell and Coombs type 1, 2, 3, and 4 reactions. Consequently, a drug allergy may be difficult to differentiate from an adverse drug reaction. The prevalence of drug allergy varies but is assumed to account for 30% of all adverse drug reactions. In the U.S., 3.1-6.2% of all ward patients are admitted because of adverse drug reactions, and 5-10% of all out-patients or ward patients have suffered an adverse drug reaction. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antibiotics, and radiocontrast media are the most common causes of drug allergy, but with the recent introduction of molecular anti-cancer agents, the number of drug allergy cases by these agents is soaring. Drug allergy is an important cause of mortality in admitted patients, and 1 out of every 10,000 admitted patients will die because of a drug allergy. Approximately 30% of adverse drug reactions can be prevented if previous reactions have been monitored and managed adequately. In 2006, a regional pharmacovigilance program was launched in Korea. In addition, the Korean Institute of Drug Safety and Risk Management plans to develop a nationwide drug utilization review program to monitor adverse drug reactions and to provide relevant information from the program to health professionals working in hospitals and clinics, with the aim of preventing drug allergies. Recent studies have shown a strong association between human leukocyte antigen genotypes and the severe cutaneous adverse reactions (SCARs) induced by certain drugs. Genotype prescreening may contribute to the prevention of SCARs induced by culprit drugs such as carbamazepine, allopurinol, and abacavir. (Korean J Med 2014;87:647-651)

Keywords: Drug allergy; Social burden; Pharmacovigilance

서 론

일선에서 환자를 보면 약물 알레르기가 의심되지만 원인을 찾지 못하고 어떤 약을 사용할 수 있는지 궁금해 하는 환

자, 약물에 의한 심각한 피부 알레르기로 장기간 고생하는 환자, 또 비록 피부 알레르기는 좋아졌지만 후유증으로 고생하는 환자를 종종 볼 수 있다. 또한 완쾌를 위해서 약물 알레르기의 고통을 참으면서 약물치료를 계속하는 암환자, 결핵

Correspondence to Jung-Won Park M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1961, Fax: +82-2-2227-7932, E-mail: parkjw@yuhs.ac

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

환자를 종종 볼 수 있다.

그럼에도 불구하고 우리나라에서 약물 알레르기의 사회적 부담에 대해서 잘 알려져 있지 않으며, 약물 알레르기의 관리에 대해서는 일부 전문가만이 인지하고 있는 실정이다. 이에 약물 알레르기의 사회적 부담과 관리에 대해서 지금까지의 연구 결과를 간략하게 검토하였다.

약물 알레르기의 유병률

약물 유해반응은 Type A와 Type B 유해반응으로 구분한다. 연구자에 따라 유해반응을 좀 더 세분화하기도 하지만 임상적인 유용성 측면에서 두 가지 반응으로 구분하는 것이 일반적이다. Type A는 예측가능하고 용량 의존적인 유해반응을 말하고 대부분의 약물 유해반응이 여기에 속한다. Type B 유해반응은 예측하기 어렵고 용량 비의존적이며, 종종 생명에 위험한 반응이 여기에 속하며, 약물 알레르기가 Type B 유해반응의 대표적인 예다[1]. 약물 알레르기는 비면역학적인 idiosyncrasy 반응에서부터 Gell & Coombs 1형, 2형, 3형, 그리고 4형 면역학적 기전으로 유발되며, 임상양상이 매우 다양하다. 이러한 이유로 약물 유해반응 중 약물 알레르기가 차지하는 범위를 명확하게 규정짓기는 어렵고, 연구자에 따라 포함시키는 범위에 상당한 차이가 있다. 일반적으로 약물 알레르기는 전체 약물 유해반응의 30%를 차지하는 것으로 보고되고 있다. 약물 알레르기의 진단은 의사의 경험적인 판단이 매우 중요하다. 1970년대에 Karch와 Lasagna [2]는 투여된 약물과 유해사태 발현 간의 시간적 연관성, 시험적인 약물 중단, 시험적인 약물 투여, 보고된 약물의 유해반응, 그리고 다른 질환을 배제하여 약물 유해반응의 인과성을 평가할 수 있다고 하였으며, 그 이후 이 원칙에 따라 약물 유해반응의 원인을 평가하고 있다. 약물 알레르기의 경우에는 Karch-Lasagna 원칙과 더불어 알레르기 피부단자 검사 및 알레르기 피내 검사, 혈청학적 특이 IgE 측정, 지연 판독한 피내 검사, 그리고 피부초점 검사에 의해서 진단의 정확성을 높이는 데 큰 도움이 된다[3]. 우리나라의 경우 약물 알레르기에 경험을 갖춘 알레르기 전문가가 부족한 실정에서는 정확한 약물 알레르기의 정확한 유병률을 산정하기가 현실적으로 많은 어려움이 있다.

여러 연구자가 병원에 입원한 환자를 대상으로 약물 알레르기의 유병률을 meta-analysis로 조사하였다. Lazarou 등[4]

은 1966년에서 1999년까지 미국에서 시행된 39개의 연구를 meta-analysis하였는데, 입원환자의 15.1%에서 약물 유해반응을, 그리고 입원환자의 6.7%가 심각한 약물 유해반응을 경험하였다고 하였다. 또한 전체 입원환자의 3.1-6.2%가 약물 유해반응을 원인으로 입원하였다고 하였다. 스위스에서 시행된 역학조사에서도 이와 유사한 결과가 보고되었다. Fattinger [5]는 내과에 입원한 4,331명의 환자를 분석하였는데, 입원환자의 11%에서 약물 유해반응을 확인할 수 있었고 전체 입원환자의 3.3%가 약물 유해반응 때문에 입원하였다고 보고하였다. 약물 알레르기로 범위를 국한한 흥미로운 연구도 있다. 싱가포르에서 Thong 등[6]은 2년간 알레르기 전문의가 최종적으로 약물 알레르기로 진단한 prospective 연구를 진행하였다. 총 90,910명의 입원환자 중 0.42%를 약물 알레르기로 확진하였다. 성인 외래환자 및 일반 성인 2,309명을 대상으로 약물 알레르기의 유병률을 조사한 연구에 따르면 7.8%에서 약물 알레르기가 있다고 환자 스스로 생각하고 있다는 보고가 있으며, 원인 약물로는 항생제가 4.5%, 해열진통제가 1.9%, 그리고 1.5%는 다른 약제를 원인으로 생각하고 있었다[7]. 오스트레일리아에 8,215명의 외래환자를 대상으로 시행한 연구에서도 이와 유사한 결과가 보고되었다. 약 10.4%의 환자가 최근 6개월 동안에 약물 유해반응을 경험하였다고 보고하였다. 일반적으로 약물 알레르기는 약물 유해반응의 30% 내외를 차지하는 것으로 알려져 있다. 앞서의 연구결과를 종합해 보면 외래 및 입원환자의 5-10% 내외에서 약물 알레르기를 경험하는 것으로 추정된다.

특정 약물 알레르기 분야로 국한할 경우에 흥미로운 연구가 몇 가지 있으며, 이를 소개하고자 한다. 의료행위 중 검진이 차지하는 비중이 계속적으로 증가하고 있으며, 조영제 알레르기는 병원에서의 안전성 측면에서 중요한 문제이다. 최근에 조영제에 의한 부작용이 우리나라에서 사회문제화되고 있다. Non-ionic low osmolar 조영제를 정주 받은 환자의 0.7-3.1%에서 피부 두드러기 및 발적을 호소하였으며, 심한 아나필락시스는 0.02-0.04% 환자에서 나타나는 것으로 보고되고 있다[8]. 아나필락시스는 환자들의 생명을 위협하는 중요한 알레르기 질환이며, 약물은 아나필락시스의 원인의 약 20% 내외를 차지하는 것으로 알려져 있다[9]. 아나필락시스는 매년 1-3명/10,000명이 발생하는 것으로 알려져 있으며[10,11], 이 수치를 우리나라의 인구 규모에 적용하면 약물에 의한 아나필락시스가 매년 1,000-3,000명이 발생하는 것으로 추정된

다. 약물에 의한 아나필락시스의 원인을 조사한 연구를 따르면 조영제, 항생제 그리고 해열진통제가 각각 20-25%를 차지하여 이들 3가지가 약물에 의한 아나필락시스의 대부분을 차지함을 알 수 있었다[12].

약물 알레르기에 의한 사망률

알레르기 질환 중 가장 생명에 위협을 주는 질환이 약물 알레르기이다. Lazarou 등[4]은 입원환자의 300명 중 1명(0.32%)이 약물 유해반응으로 사망하는 것으로 보고하였으며, 1994년 한 해 동안 미국에서 106,000명이 약물 유해반응으로 사망하였고, 질환별 사망 순위를 보면 4위였다. Pirmohamed 등[13]은 약물 유해반응의 사망률을 0.15%로 보고하였고, 영국에서 매년 5,700명이 약물 유해반응으로 사망하는 것으로 보고하였으며, Fattinger 등[5]도 약물 유해반응의 사망률을 0.14% 내외로 보고하였다. 약물 유해반응에 의한 사망자의 6-10%가 약물 알레르기에 의해서 사망한 것으로 추정되었다[4]. 앞서 보고한 Thong 등[6]이 시행한 prospective study에서는 1,000명의 입원환자당 0.09명이 약물 알레르기로 사망한 것으로 보고하였다.

약물 알레르기 질환 중 발생률과 사망률이 비교적 잘 조사된 질환은 Stevens-Johnson Syndrome (SJS)/Toxic epidermal necrolysis (TEN) 및 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군이 포함된 severe cutaneous adverse reaction (SCAR)이다. 이 질환군의 발생률은 매년 3-5명/1,000,000명이 발생하는 것으로 보고되고 있으며[14,15], 이 수치를 한국의 인구 규모에 적용하였을 때 매년 150-250명이 발생할 것으로 추정된다. 각 질환에서의 사망률을 보면 SJS은 10%, SJS/TEN overlap은 30%, TEN은 50%, 그리고 DRESS는 5% 내외로 알려져 있다. 특히 SJS/TEN의 경우에는 다행히 회복된다고 하더라도 생존자의 50%에서 눈 결막 협착, 각막 손상, 회음부 협착, 모세기관지염, 탈모, 피부 흉터에 의한 심각한 후유증을 초래한다[16].

약물 알레르기의 경제적 부담

프랑스에서 시행한 약물에 의한 아나필락시스의 경제적 부담을 조사한 연구논문에 따르면 아나필락시스 환자 한 명당 3일간의 결근/결석을 하였고, 직·간접 의료비용으로 한 명

당 1,895 euro (약 2,500,000원)가 소요되었다[17]. 이를 우리나라에서의 매년 발생 추정치에 대입하면 매년 300-900억이 지출되는 것으로 추정된다. 암환자에서 약물 부작용에 의한 삶의 질 및 경제적 부담이 큰 문제가 되고 있다. 특히 최근에는 cell signaling pathway를 선택적으로 차단하는 targeted therapy가 암치료에 도입되면서 피부 알레르기의 발생 및 삶의 질을 감소시키는 경우가 현저하게 증가하였다[18,19]. Epidermal growth factor receptor inhibitor (EGFRi)의 경우에는 사용자의 8-100%에서 papulopustular rash가, 12-13%에서 피부 건조증 및 소양감을, 10-17%에서 손톱, 발톱의 변화가 초래되어 환자가 많은 고통을 호소하고 있다[20]. 실제로 대장암, 두경부암, 비소세포폐암환자에서 EGFRi를 폭넓게 사용하고 있으며, 이들 약제가 환자의 5년 생존율을 현저하게 늘려 주지만 피부 알레르기가 발생할 경우에 한 환자당 의료비 지출이 1,920-3,210 USD 늘어나 상당한 경제적 부담을 초래하는 것으로 보고되고 있다[18,21].

약물 알레르기의 관리

종합병원에서 발생하는 약물 유해반응의 28%는 적절한 조치에 의해서 예방이 가능한 것으로 알려져 있다[22]. 우리나라의 많은 병원은 Electrical Medical Recording system (EMR)을 활용하고 있으며, 손쉽게 EMR에서 약물 유해반응 병력을 확인할 수 있도록 시스템을 갖추고 있고 이를 통해서 약물 알레르기 유발약제 사용을 회피할 수 있다. 이러한 EMR 시스템은 사전에 약물 알레르기, 약물 유해반응 병력이 입력되어야 하며, 이는 자발적 약물 유해반응 보고 프로그램을 통해서 이루어질 수 있다. 우리나라에서의 자발적 약물 유해반응 보고 프로그램은 2006년에 시작되었으며, 현재 26개 종합병원과 대한약사회가 참여하여 각각의 지역 의약품안전센터를 운영하고 있다. 각 지역센터에서는 수집된 약물 유해반응이 있는 환자에게 약물 부작용 카드를 발급하고 있으며, 환자는 의료기관에서 약 처방을 받을 때 이 카드를 의료진에게 제시함으로써 약물 알레르기의 위험으로부터 벗어날 수 있다(Fig. 1). 이들 지역 의약품안전센터는 한국의약품안전관리원의 지휘를 받는데, 관리원에서는 지역센터에서 수집된 약물 유해반응 자료를 전국의 의료기관의 전자의무기록시스템과 연계하는 Drug utilization review (DUR) 프로그램을 개발하고 있으며 이 프로그램이 완성된다면 한국에서의 약물 알레르기

Figure 1. Adverse drug reaction card.

를 예방 관리할 수 있는 구체적인 수단을 확보할 수 있을 것으로 기대된다.

특정 약물에 의한 SCAR에 속하는 SJS, TEN, DRESS를 예방하기 위해서 human leukocyte antigen (HLA) 유전자 선별 검사를 이용하기도 한다. 아시아 인종에서 carbamazepine에 의한 SCAR는 HLA-B*1502와 allopurinol에 의한 SCAR는 HLA-B*5801과 강한 연관성이 있음이 보고되었고, 코카시안 혈통에서는 HIV 치료제인 Abacavir와 HLA-B*5701과 강한 연관성이 보고되었다. 특히 아시아 인종에서는 HLA-B*1502와 HLA-B*5801 표현형의 발현 빈도가 다른 인종에 비해 높으며, 이에 따라 carbamazepine 및 allopurinol에 의한 SCAR가 발생할 위험이 높다. 또한 유전자 선별 검사를 통해서 이들 약제에 의한 SCAR 발생을 예방할 수 있음을 시사한다. 실제로 대만에서는 carbamazepine 사용 전에 HLA-B*1502 유전자 보유 여부를 확인함으로써 carbamazepine에 의한 SJS/TEN을 현저하게 줄일 수 있고, 선별 검사에 의한 의료비 증가보다는 SJS/TEN 예방에 의한 의료비 감소가 더 큼을 밝혔다 [23,24]. 이 연구에 따르면 400명에서 carbamazepine 투여 전에 유전형 선별 검사를 할 경우 1예의 SCAR를 예방할 수 있다고 보고하였다. 이러한 연구를 기반으로 대만에서는 carbamazepine 처방 시 HLA-B*1502 유전자 선별 검사를 시행하고

있다. 또한 미국 FDA에서는 지금까지 보고된 연구 결과를 종합하여 아시아 인종의 환자가 carbamazepine을 처방할 때 HLA-B*1502 선별 검사를 추천하고 있고[25], 코카시안 인종의 HIV 환자가 abacavir를 처방할 때 SCAR를 예방하기 위해서 HLA-B*5701 선별 검사가 표준치료화되고 있다[26]. 우리나라에서는 allopurinol 처방에 의한 SCAR 발생이 큰 문제가 되고 있다. 그렇지만 아직까지 allopurinol 처방 시 HLA-B*5801의 선별 검사의 SCAR 예방효과 및 비용-효과를 평가할 만한 역학연구는 미흡한 실정이다. 그 이외에 phenytoin, lamotrigene, nevirapine, sulphamethoxazole, cotrimoxazole, ampicillin에 의한 SCAR와 HLA 유전자 간에 연관성이 속속들이 보고되고 있다[27].

결론

약물 알레르기에 의해서 다양한 질환이 유발되며, 이로 인한 의료-사회적 부담이 상당하였다. 상당수의 약물 알레르기는 적절한 관리에 의해서 예방이 가능하다. 우리나라에서 약물 유해반응 감시가 활성화되고, 전국적인 관리 시스템이 도입될 경우 약물 알레르기의 발생을 예방할 수 있을 것으로 본다. 특정 약물에 의한 심각한 피부 약물 알레르기 질환과 HLA 유전자 간의 연관성이 밝혀짐에 따라 처방 시 선별 유전자 검사를 통해서 심각한 피부 약물 알레르기를 예방할 수 있는 길이 열릴 것으로 생각되며, 이러한 선별 검사의 유용성, 비용-효과의 경제성을 증명하기 위한 대규모 역학연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

중심 단어: 약물 알레르기; 사회부담; 약물감시

REFERENCES

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-1259.
2. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:247-254.
3. Çelik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, et al., eds. *Middleton's Allergy: principles and practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2013: 1274-1295.

4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-1205.
5. Fattinger K, Roos M, Vergères P, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:158-167.
6. Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in general hospital: results of novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:342-347.
7. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1597-1601.
8. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-158.
9. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-1754.
10. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004;34:285-290.
11. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:861-866.
12. Moon IJ, Park HJ, Koh BS, et al. Anaphylaxis caused by drugs: in a single tertiary hospital. *Korean J Med* 2015 Mar [In press].
13. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004;329:15-19.
14. Mockenhaupt M, Schöpf E. Epidemiology of drug-induced severe skin reactions. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:236-243.
15. Strom BL, Carson JL, Halpern AC, et al. A population-based study of Stevens-Johnson syndrome. Incidence and antecedent drug exposures. *Arch Dermatol* 1991;127:831-838.
16. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
17. Flabbee J, Petit N, Jay N, et al. The economic costs of severe anaphylaxis in France: an inquiry carried out by the Allergy Vigilance Network. *Allergy* 2008;63:360-365.
18. Ray S, Bonthapally V, Holen KD, et al. Economic burden of dermatologic adverse drug reactions in the treatment of colorectal, non-small cell lung, and head and neck cancers with epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Med Econ* 2013;16:221-230.
19. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:327-333.
20. Ra HS, Shin SJ, Kim JH, Lim H, Cho BC, Roh MR. The impact of dermatological toxicities of anti-cancer therapy on the dermatological quality of life of cancer patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:e53-59.
21. Borovicka JH, Calahan C, Gandhi M, et al. Economic burden of dermatologic adverse events induced by molecularly targeted cancer agents. *Arch Dermatol* 2011;147:1403-1409.
22. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE prevention study group. *JAMA* 1995;274:29-34.
23. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-1133.
24. Dong D, Sung C, Finkelstein EA. Cost-effectiveness of HLA-B*1502 genotyping in adult patients with newly diagnosed epilepsy in Singapore. *Neurology* 2012;79:1259-1267.
25. Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9:1543-1546.
26. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-579.
27. Yip VL, Alfirevic A, Pirmohamed M. Genetics of immune-mediated adverse drug reactions: a comprehensive and clinical review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014 Apr 30 [Epub ahead of print].