

약을 먹고 나타난 알레르기 증상, 놓치면 안되는 kye points

조선대학교 의과대학 알레르기 내과

권 용 은

서 론

약물이상반응의 인과성을 알아보기 위하여 현재 특정한 약제에 대한 환자의 진행되고 있는 증상을 포함한 반응을 통해서나, 환자의 기억을 통한 다소 불확실한 정보를 이용하여 평가가 시행된다. 현증상이 있다면 새로운 증상이 약제에 의한 것인지 더 나아가서 증상을 유발시켰다고 생각되는 약제를 중단해야 하는지 여부가 중요하고, 과거력을 통하여 평가하는 경우 약제를 다시 사용할 경우를 고려하여 진단적 접근을 해야 할 것이다. 약물이상반응은 가벼운 피부 발진의 정도에서부터 생명을 위협하는 아나필락시스 등까지 다양하게 나타날 수 있으므로 진단 및 예방을 위해서는 이상반응이 나타나는 기전을 이해하는 것이 필수적이다(Table 1). 약물 고유의 약리 기전뿐만 아니라, 과민반응의 종류에 따라 즉시형, 지연형 증상이 다양하기 나타나기 때문에 모든 증상을 다 알 수는 없지만, 제 1형 과민반응은 증상과 약물 투여의 시간적 연대에 따른 약제 인과성을 쉽게 파악할 수 있기 때문에 비교적 약물이상반응을 진단하는데 많은 도움을 얻을 수 있다. 또한 지연형 반응으로 비교적 빈도는 매우 드물게 발생하지만 생명을 위협하는 심한 형태의 이상반응인 스티븐존스증후군(Stevens-Johnson syndrome; SJS), 독성표피괴사증후군(toxic epidermal necrolysis; TEN), 그리고 약물유발과민증후군(drug-induced hypersensitivity syndrome; DRESS syndrome) 등의 특이한 증상들은 제 1형 과민반응의 증상들과 더불어 약제와 연관성을 신중하게 고려해 보아야 한다.

약물이상반응으로 환자가 병원을 방문하거나 입원 중 발생하는 경우를 통합하여 항생제와 진통소염제에 의한 경우가 가장 많은 빈도를 차지하고 있는데, 이는 여러 질환에 사용되어 처방 횟수가 많기도 하지만, 베타락탐계 항생제와 아스피린을 포함한 비스테로이드 계열 진통소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID)에 의한 과민반응이 다른 약제에 비하여 더 잘 발생하기 때문이기도 하다. 과거력이나 현증상에 근거하여 접수되는 빈도로 보았을 때 베타락탐계 항생제에 의한 경우가 가장 많이 보고되지만, 실제 약제와 증상의 인과관계가 확실한 정도로 보았을 때는 NSAID 약제에 의한 이상반응이 가장 높은 빈도를 보이고 있다. 증상에 따른 약물알레르기 질환 중 제 1형 과민반응(가성 알레르기)이 관찰되는 NSAID에 대하여 단계적 접근 방법을 알아보려고 한다.

Table 1. Terminology of adverse drug reaction mechanism

Classification	Mechanism
Allergy(=hypersensitivity)	Immunological
Intolerance(=sensitivity)	Pharmacological puls susceptibility; unknown
Idiosyncrasy	Genetic susceptibility to adverse drug reaction
Pseudo-allergy	Various mechanism-minics allergy
Side effect	Pharmacological
Toxicity	Excess dosase
Interaction	Drug combinations
Indirect effect	Reaction of secondary result

Examples of mechanistically different adverse drug reactions

Allergy	Side effect	Intolerance
Enalapril - rash	Enalapril - cough	Enalapril - hypotension
Codeine - anaphylaxis	Codeine - constipation	Codeine - hallucinations
Nortriptyline - rash	Nortriptyline - dry mouth	Nortriptyline - postural hypotension

Idiosyncrasy-genetic predisposition to adverse drug reactions

Genotype	Drug	Nature of reaction	Classification of reaction
Thiopurine methyltransferase (TPMT)	Azathioprine	Myelosuppression	Side-effect
HLA-B*5701	Abacavir	Hypersensitivity syndrome	Allergy
HLA-B*1502 (Han Chinese)	Carbamazepine	Stevens-Johnson syndrome	

Table 2. Chemical Classification of Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

Group	Drugs
Salicylic acid derivatives	Aspirin, sodium salicylate, choline magnesium trysalicylate, salsalate, diflunisal, salicilic acid, sulfasalazine, olsalazine
Para-aminophenol derivatives	Acetaminophen
Indol and indene acetic acids	Indomethacin, sulindac, etodolac
Heteroaryl acetic acid	Tolmetin, diclofenac, ketorolac
Arilpropionic acid	Ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, oxaprozin
Antranilic acid (fenamates)	Mefenamic acid, meclofenamic acid
Enolic acid	Oxicams (piroxicam, tenoxicam), pyrazoledinediones (fenilbutazone, oxyfentathrazone)
Alkanones	Nabumetone
Pyrazolic derivatives	Antipyrin, aminopyrin, dipyrone

기전에 따른 분류

잘 알려진 것처럼 NSAID는 단일 계열의 약제가 아닌 진통 및 소염 효과가 포함된 여러 가지 약제군을 통합하여 일컫는 명칭이다(Table 2). 따라서 여러 가지 약제에 의하여 다양한 기전으로 나타난 과민반응이

비슷하면서도 다양한 임상 증상과 경과를 보이기 때문에 정확히 분류하기가 어려웠다. 1902년 독일의 Hirschberg에 의해 아스피린 유발 아나필락시스가 처음 보고된 이 후, Samter 등이 아스피린을 복용 후에 비슷한 증상을 보이는 환자들의 증례를 정리하여 아스피린 삼징후(aspirin triad)의 특징을 구분하여 기술하였다. 1990년 Szczeklik는 이런 일련의 과정이 cyclo-oxygenase 경로 차단에 따른 최종 산물 류코트린엔의 증가로 일어나는 기전임을 설명하였고, 때문에 아스피린 불내성(intolerance), 특이체질(idiosyncrasy), 또는 가성 알레르기(pseudoallergy) 반응으로 명명되어 약물유해반응 중 예측할 수 없는 경우인 type B로 분류되었다. 최근에는 이런 cyclo-oxygenase 이론과 함께 단일 약제에 의한 제1형 과민반응기전으로도 이런 증상이 발생할 수 있음이 보고되면서, 아스피린을 포함한 NSAID에 의한 약물유해반응 중 비특이적 그리고 특이적 면역학적 기전에 의한 것은 약물과민반응(hypersensitivity)으로 표현하는 것이 가장 적합하다고 생각된다. 이를 바탕으로 최근 EAACI/GA2LEN (European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network)에서 수정을 하여 지연형 반응과 구분되는 급성반응의 분류를 명확히 제시하였다(Table 3). 급성 과민반응은 NSAID 약제군 간의 교차반응이 있으면서 cyclo-oxygenase 기전에 의한 것과, 교차반응이 없으면서 단일 약제에 의한 IgE 매개에 의한 제1형 과민반응으로 구분하였다. 따라서 NSAID에 의한 과민반응이 의심되는 환자가 오면 과거력을 포함한 문진을 통하여 약제 복용 후 24시간 이내 발생하는 급성 반응인지와 함께 단일 약제의 경과만 있는지, 아니면 여러 가지 약제에 동일한 증상이 발생하였는지 여부를 확인하는 것이 선행되어야겠다. 지연형 과민반응은 T 림프구 매개형 반응으로 다양한 전신 증상을 나타내며 주로 72시간 지나서 발생함으로 구분한다.

1. 비특이적 면역반응에 의한 다약제 과민반응

여러 약제들에 공통적으로 발생하는 비특이적 면역반응에 의한 과민반응은 약제에 의한 고유 약물학적 특성으로 cyclo-oxygenase-1 (COX-1)이 억제되어 생기는 기전이다. COX-1 은 아라키돈산의 대사과정에 작용하는 분해효소로, 이 효소가 억제되면 프로스타글란딘(prostaglandin) 산물의 감소가 발생되며, 반대로 5-lipo-oxygenase (5-LO) 경로가 상대적으로 활성화되어 cysteinyl leukotriene (cysLTs)의 생성이 증가된다(Fig. 1). 이러한 반응은 기존의 천식과 비염 등의 호흡기 질환을 가지고 있거나 만성 두드러기 등의 피부 질환을 가지고 있는 환자에서 증상을 악화시킬 뿐만 아니라, 기저 질환이 없는 환자에서도 약물 유발성 피부 및 호흡기계 증상이 새로 발생할 수 있다. 여러 약제에 의해 비슷한 증상이 발현되는 이유는 약물의 화학 구조적인 특징보다는 기능적인 특징으로 반응이 나타나기 때문이다. 비록 아스피린이 처음 보고된 약제이지만 최근에는 사용 빈도에 따라 propionic acid 계열과 aryl acetic acid 계열의 약제에 의한 과민반응의 보고가 많아지고 있다. 이 중 전형적인 COX-1 억제제인 indomethacin, diclofenac, ibuprofen 등에 의한 것과 다소 억제력이 약한 아세트아미노펜, mefenamic acid 등에 의한 것이 흔하게 관찰된다.

1) 아스피린 과민성 천식, 비염(Aspirin-exacerbated respiratory disease: AERD)

이 질환은 Widal 증후군, Samter 삼징후(triad) 또는 아스피린 불내성 천식(aspirin-intolerant asthma) 등으로

Table 3. Classification of hypersensitivity reactions to NSAIDs

Hypersensitivity reactions	Time of reaction	Clinical manifestation	Type of reaction	Underlying disease	Putative mechanism
Aspirin -exacerbated respiratory disease (AERD)	Immediate*	Rhinitis /asthma	Multiple NSAIDs hypersensitivity	Asthma/ Rhino- sinusitis/ Nasal polyps	COX-1 inhibition
Urticaria exacerbated cutaneous disease (AECD)	Immediate*	Urticaria /angioedema	Multiple NSAIDs hypersensitivity	Chronic urticaria	COX-1 inhibition
Multiple NSAIDs-induced urticaria /angioedema (MNSAID-UA)	Immediate*	Urticaria /angioedema /anaphylaxis	Multiple NSAIDs hypersensitivity	None	Unknown, presumably related to COX-1 inhibition
Single NSAIDs-IgE allergy	Immediate* usually within 1 h	Urticaria/ angioedema/ anaphylaxis	Single drug induced	Atopy Food allergy Drug allergy	IgE mediated
Single NSAIDs -T cell reaction	Non- Immediate [†]	Fixed drug eruptions, Severe bullous skin reactions, Maculopapular drug eruptions, Pneumonitis Aseptic meningitis. Nephritis, Contact and photocontact, dermatitis	Single drug induced	Usually none	T cell -mediated (Type IV) Cytotoxic T cells NK cells Other

COX-1, cyclooxygenase 1; IgE, immunoglobulin E; NK, natural killer.

*Reaction occurs from minutes to hours after exposure. In the case of multiple hypersensitivity reactions the intervals between drug intake and reaction can take even longer.

[†]Reaction occurs from hours to more than 24 h after exposure.

(From Modified by the EAACI/GA2LEN (European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network), Clinical & Experimental Allergy, 2013, 43: 1097-1109).

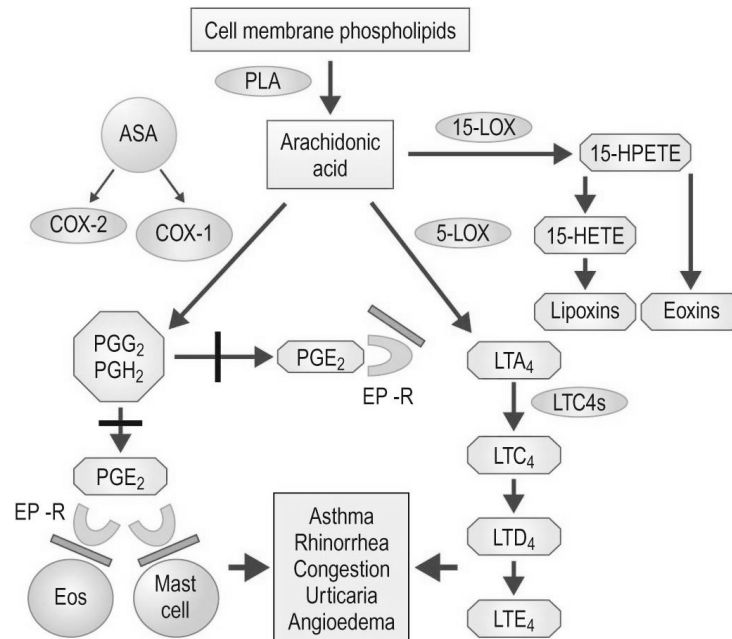


Fig. 1. Pathomechanisms of cross-reactivity-based hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) – aspirin-exacerbated airway disease and aspirin-exacerbated cutaneous disease – according to the “cyclooxygenase hypothesis.” ASA, Acetylsalicylic acid [aspirin]; 15-HETE, 15-hydroxyeicosatetraenoic acid; 15-HPETE, hydroxyperoxyeicosatetraenoic acid; 15-LOX, 15-lipoxygenase; LTA4, leukotriene A4; LTC4, leukotriene C4; LTD4, leukotriene D4; LTE4, leukotriene E4; PGE2, prostaglandin E2; PGG2, prostaglandin G2; PGH2, prostaglandin H2; PLA, phospholipase. (Reproduced and modified from Kowalski ML. Diagnosis of aspirin sensitivity in aspirin-exacerbated respiratory disease. In: Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ, editors. Allergy frontiers: diagnosis and health economics. New York: Springer; 2009, p. 349-72.).

알려진, 아스피린 과민성, 천식 악화 그리고 비염과 비용종을 특징으로 하는 질환이다. 유병율은 일반 인구의 약 0.3~0.9%, 성인 천식의 4.3~11%, 천식과 비용종이 함께 있는 환자의 25% 그리고 전체 NSAID 과민 반응의 약 10% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다. AERD는 내인성(intrinsic), 비아토피성 천식으로 알려져 있으나, 실제 이 환자군의 많은 수에서는 일반 흡입 항원(common inhaled allergen)에 대하여 특이 IgE 항체가 높게 측정되고 있다. NSAID 약제 복용 후 약 30분에서 2시간 이내에 비충혈감, 콧물, 비폐색과 함께 이어서 호흡곤란이 발생한다. 이런 성인 천식환자의 경우 다른 아스피린 관용성 천식(aspirin tolerable asthma) 환자에 비해 평소 더 심한 중증도를 보이며 스테로이드 의존성인 경우가 흔하다. 약제 복용 후 증상 정도는 용량 의존적이며 약제가 COX-1을 억제하는 정도에 의해 결정된다. 그럼에도 불구하고 COX-1에 대해 비교적 약한 억제력을 가지는 아세트아미노펜이나, 선택적 COX-2 억제제를 복용 시에도 드물게 같은 반응이 나타날 수 있다(Table 4).

2) 만성 두드러기 환자에서 악화되는 경우(Urticaria-exacerbated cutaneous disease; AECD)

환자는 만성 두드러기 병력이 있는 경우가 흔하며 대부분 피부 증상의 악화 요인을 잘 모르고 있는 경우

Table 4. NSAIDs tolerance in patients with acute, cross-reactive type of aspirin hypersensitivity

Group A: NSAIDs cross-reacting in majority of hypersensitive patients (60 ~ 100%)	
Ibuprofen Indomethacin Sulindac Naproxen Fenoprofen Meclofenamate Ketorolac	Etololac Diclofenac Ketoprofen Flurbiprofen Piroxicam Nabumetone Mefenamic acid
Group B: NSAIDs cross-reacting in minority of hypersensitive patients (2 ~ 10%)	
Rhinitis/asthma type Acetaminophen (doses below 1000 mg) Meloxicam Nimesulide	Urticaria/angioedema type Acetaminophen Meloxicam Nimesulide Selective COX-2 inhibitors (celecoxib, rofecoxib)
Group C: NSAIDs well tolerated by all hypersensitive patients*	
Rhinitis/asthma type Selective COX-2 inhibitors (celecoxib, parvocoxib) Trisalicylate, Salsalate	Urticaria/angioedema type New selective COX-2 inhibitors (etoricoxib, pavocoxib)

*Single cases of hypersensitivity have been reported.

(Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy 2011; 66: 818-829.).

가 많다. 보통 NSAID 약제 복용 후 약 1~4시간 지나서 두드러기나 혈관부종이 발생하며 드물게는 약제 복용 후 24시간 지나서 증상이 발생하는 경우도 있다. 약제를 지속하여 사용하지 않는다면 피부 증상은 수 시간 지나서 호전되지만, 적절한 치료에도 불구하고 수 일간 지속되는 경우도 있다. 약제에 대해 과민반응을 보이는 정도는 환자가 가지고 있는 기저 만성 질환의 활성도에 따라 다르나 대부분 일시적인 경우가 많다.

3) 기저 질환이 없이 다약제에 과민반응을 보이는 경우(Multiple NSAIDs-induced urticaria/angioedema: MNSAID-UA)

NSAID로 발생하는 과민반응의 약 62%를 차지하는 가장 흔한 형태로, 호흡기나 피부에 대한 만성 질환이 없는 환자에서 약제 복용 후 수 분에서 24시간 이내에 증상이 발생된다. 피부 증상은 황반(macule), 구진(papule), 팽진(wheal), 발적(erythema), 소양감 그리고 혈관부종 등 다양하게 나타난다. 일반적으로 혈관부종은 두드러기와 연관되어 함께 나타나지만 별도로 발생하기도 한다. 이런 경우 국소 피부 종창, 안면부 눈꺼풀 점막, 안와부, 입술, 구강 내 점막, 인두 및 인후 그리고 성기 점막 부위를 주로 침범한다. 전체 약물유발

성 혈관부종 중 NSAID에 의한 것은 약 35% 정도로 보고되고 있으며 주로 ibuprofen, diclofenac 등에 의해 발생한다. 이 표현형은 아토피 환자에서 더 많은 것으로 보고되었으며 특히 집먼지진드기 감작율이 높은 경우가 많다. MNSAID-UA 환자의 약 30% 정도에서 만성 자발성 두드러기로 경과가 진행된다는 소수 보고가 있었으나, 최근에는 건강한 대조군이나 단일 약제 과민반응 환자군에 비하여 만성 두드러기 발생율은 더 높지는 않은 것으로 알려졌다.

4) 혼합형 반응(Blended reaction)

NSAID에 의해 호흡기 증상과 두드러기, 복통 등의 호흡기 외 증상이 동시에 발생하는 경우로, 반응이 심한 경우 저혈압, 빈맥 등의 순환계 허탈이 동반되어 아나필락시스양 반응으로 감지된다. 혼합형 반응은 전체 NSAID 과민반응의 약 18% 정도로 보고되고 있다.

2. 선택적 약제 반응

1) 단일 NSAID IgE 매개성 반응(Single NSAIDs-IgE allergy)

단일 약제에 의한 반응의 경우 약제 고유 기능에 의한 비특이적 반응이 아닌 화학구조의 특성에서 오는 제 1형 과민반응을 기전으로 발생한다. 여러 NSAID 약제 중 주로 pyrazolone 계열과 propionic acid 계열에서 자주 발생하는 것으로 보고되었다. 단일 약제에 의한 제 1형 과민반응 기전을 증명하기 위해 소수의 연구에서 아스피린, pyrazolone계 약제에 대한 특이 IgE 항체를 확인하였으나 대부분의 경우 약제에 대한 특이 IgE를 확인하기가 어렵기 때문에 basophil activation test나 피부반응검사 등의 간접적인 방법에 의해 기전이 설명되고 있다. 때문에 진단 시에는 같은 약물에 의해서만 반복적으로 발생하는 임상 경과를 확인하는 것이 필요하다.

2) 단일 NSAID에 의한 지연형 반응(Single NSAIDs-T cell reaction)

약제 복용 후 적어도 24시간 이상 지나서 T 림프구 매개로 발생하는 지연형 반응으로, 가벼운 발진(exanthem)에서 생명을 위협할 수 있는 독성표피괴사증(toxic epidermal necrolysis)까지 다양한 표현형으로 나타난다. 주로 pyrazolone, propionic acid, aryl acetic acid 그리고 아스피린에 의해 발생하며, 이 외에도 sulphonamid 대사물을 발생하는 선택적 COX-2 억제제에서도 화학 구조 때문에 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다. 진단은 의심되는 약제에 대한 철폐시험이 이용된다.

진단적 접근

약제들의 다양한 임상 증상과 기전 때문에 앞서 기술한 표현형을 감별하기 위한 일반적 접근 방법으로 자세한 임상 증상의 청취, 관련된 약제(들)의 약동학 조사, 약제 복용과 증상 발현까지의 소요 시간, 마지막 임상 반응과 검사 시작점까지의 시간적 간격, 반응의 횟수, 각 반응에서 관여된 약제들의 숫자, 대처 약물에

History			
Timing of reaction	Acute (< 24 h)		Delayed (> 24 h)
Spectrum of symptoms	Respiratory	Cutaneous	Anaphylactic and/or cutaneous
Underlying chronic disorder	Asthma/CRS	Chronic urticaria/No	Usually No
History of cross-reactivity	Reactions to other cox-inhibitors	Reactions to single drug	Various
Diagnostic procedures			
Skin testing	No	SPT/IDT	Patch tests and/or IDT reading at 24/48 h
In vitro	BAT/ASPI test	slgE/BAT	LAT
Confirmation by challenge *	Oral/Inhaled/intranasal	Oral – possible if negative skin tests	Oral – possible in selected patients
Alternative drug by challenge	Yes	Yes – with caution	Yes – with caution

Procedures with limited validity and only for specific NSAIDs

Fig. 2. Stepwise approach to the diagnosis of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. CRS, chronic rhinosinusitis; SPT, skin prick tests; IDT, intradermal tests; LAT, lymphocyte activation tests; BAT, basophil activations tests; ASPI test, Aspirin-Sensitive Patient Identification Test. *In patients with a history of severe systemic reaction provocation with a culprit drug is contraindicated. (From Modified by the EAACI/GA2LEN (European Academy of Allergy and Clinical Immunology/Global Allergy and Asthma European Network), Clinical & Experimental Allergy, 2013, 43: 1097-1109).

대한 관용성 그리고 약제 처방 시 임상적 적응증 등이 필요하다. 특히 다약제에 의하여 발생하는 지, 아니면 단일 약제(군)에서만 발생하는 여부를 감별해야 하겠다. 이와 함께 다약제에 의하여 발생된 경우라도 Table 2에서 분류한 화학적 구조까지 다른 약제에서 발생했는지 확인해야 한다(Fig. 2).

여러 병력 등을 통하여 환자의 의심되는 질환이 구분되더라도 확진을 위한 약물유발검사가 필요한 경우가 더 많다. 약물유발검사는 일반적으로 아스피린을 사용하여 표준 검사를 시행하며 AERD 진단을 위한 비강 유발검사, 기관지 유발검사, 그리고 호흡기 증상과 호흡기 외 증상을 모두 보기 위한 경구 유발검사로 분류한다. AERD 진단에서 시행되는 각 유발검사의 민감도는 경구 유발 시 89%, 기관지 유발 시 77~90%, 비강 내 유발 시 80~87% 정도로 보고되었다. 비강 내 유발검사가 AERD를 진단하는 데 가장 안전한 검사 이기는 하지만 때로 하기도 반응이 나타나지 않을 수도 있고, 혼합형 반응을 나타내지는 못하므로 기존의 병력에서 피부 반응이나 복통, 혈압 저하 등의 호흡기 외 증상이 조금이라도 의심된다면 경구 유발검사가 추천된다. 중증 천식 증상이 있는 환자나 생명을 위협할 정도의 아나필락시스를 경험한 환자에서 경구

Table 5. Oral provocation tests with acetylsalicylic acid (ASA)

Patients with respiratory symptoms (AERD)			
Hour	Day 1	Day 2	Day 3
08:00	Placebo	ASA 3 or 30 mg	ASA 150 mg
11:00	Placebo	ASA 60 mg	ASA 325 mg
14:00	Placebo	ASA 100 mg	ASA 650 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Monitor pulmonary function, naso-ocular symptoms/signs • Test positive if a decrease of FEV1 \geq 20 % is observed 			
Patients with urticaria and/or angioedema			
08:00	Placebo	ASA 100 mg	ASA 325 mg
10:00	Placebo	ASA 200 mg	ASA 650 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Skin scores recorded every 2 hours 			

(From Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update; Pharmaceuticals 2010, 3, 10-18).

Table 6. The Lysine-ASA Bronchoprovocation Test Protocol

Conc. of L-ASA (M)	No. of Inhalations	Inhaled ASA Dose (mg)	Cumulative ASA Dose (mg)
0.1	1	0.18	0.18
0.1	2	0.36	0.54
0.1	5	0.90	1.44
0.1	13	2.34	3.78
1	4	7.20	10.98
1	9	16.2	27.18
2	11	39.60	66.78
2	32	115.20	181.98

Using a dosimeter-controlled nebulizer every 30 minutes, with FEV1 measurement every 10 minutes after each ASA administration.

Positive response; greater than 20% fall of FEV1 from the baseline value.

ASA, Acetylsalicylic acid [aspirin].

(From Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy 2007;62:1111-8.)

유발검사는 꼭 추천되지는 않으며, 만일 시행 시 응급처치가 갖추어진 시설에서 숙련된 전문가에 의해 시행되어야 한다. 흔하게 사용되는 기관지 유발검사 및 경구 유발검사 방법을 각각 Table 5, 6에 정리하였다.

아스피린 과민증이 있는 경우 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약제는 Table 4에서 group B, C군이지만 이들 약제에도 과민반응을 나타내는 경우가 있으므로, 약물을 소량부터 치료 용량까지 경구로 투여해보는 유발시험을 시행하여 안전성을 확인한 후 처방하는 것이 현명할 것으로 사료된다. 보고에 따르면 약물유발 시험을 시행하여 아세트아미노펜에 과민반응을 보이는 환자군에서 약 25% 정도가 etoricoxib에도 과민반응이 관찰된 반면, 아세트아미노펜에 관용(tolerance)을 보이는 환자군에서는 오직 6% 정도에서만 etoricoxib에

과민반응이 보였다. 따라서 다약제 과민반응을 보이는 환자에서 아세트아미노펜이 선택적 COX-2 억제제에 대한 반응을 예측할 수 있는 약제로 생각된다.

결 론

NSAID에 의한 과민반응은 비특이적, 특이적 기전에 의해서 모두 가능하며 호흡증상과 피부증상 및 아나필락시스까지 다양하게 나타날 수 있다. 이 들 약제에 대한 과민반응이 의심되는 경우 반드시 약제명을 확인하여 다약제에 의한 것인지, 단일 약제에 대하여 반복적인 것인지를 구분해야겠다. 만일 단일 약제에 의해 반복적으로 증상이 발현된다면 제 1형 과민반응에 의한 아나필락시스가 발생할 확률이 높으므로 주의가 요한다.

NSAID에 의한 과민반응은 일단 진단이 되면 예방이 가능한 약물유해반응이므로 병원 내에서는 다른 의료인과의 정보 공유가, 병원 밖에서는 환자 교육 및 대처 약물과 약물 정보 카드 등의 안전장치를 의료인은 제공해 주어야 한다.

약물이상반응이 의심되나 과거력에 의한 정보만으로 진단이 여의치 않는 경우, 특히 약제 알레르기 반응이 있으면서 해당 약제에 대한 대처 약물이 없거나 약제에 대한 탈감작요법이 필요한 경우에는 알레르기 전문의에게 의뢰가 필요하다.

Take Home Messages

1. 가성 알레르기를 포함한 제 1형 과민반응과, 심한 형태의 이상반응(SJS, TEN, DRESS syndrome)에서 발생하는 증상이나 징후는 꼭 알자.
2. 항생제와 진통소염제(NSAID)에 의한 것은 향후 예방을 위하여 반드시 인관관계를 확인할 필요가 있다.
3. NSAID에 의한 약물 이상반응 시 과거력(처방 내역)에 근거하여 발생한 약물 계열을 살펴보자.
4. 약물이상반응 증상과 징후는 유발검사 시에도 과거력과 비슷하게 나타난다.
5. 약물이상반응 신고를 반드시 하여 동일한 반응에 대하여 예방하자.

(신고처; 한국의약품안전관리원, 지역의약품안전센터, 보건소)

REFERENCES

1. Mario Sánchez-Borges, Fernan Caballero-Fonseca, Arnaldo Capriles-Hulett and Luis González-Aveledo. Pharmaceuticals 2010;3:10-18.
2. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Ni_zankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy 2011;66:818-829.

3. Park HS, Kowalski M, Sanchez-Borges M, NSIAD hypersensitivity. Middleton's Allergy : Principle and practice, 8th edition, Mosby, 2013.
4. Ayuso P, Blanca-López N, Doña I, Torres MJ, Guéant-Rodríguez RM, Canto G, Sanak M, Mayorga C, Guéant JL, Blanca M, Cornejo-García JA. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. Clin Exp Allergy. 2013;43:1097-109.
5. Bochenek G. Hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs - pathomechanisms and possible treatment. Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med., 2013; Vol. 19, No. 2
6. Hyder A. Omar, Mohammed A. Alzahrani, Husain Y. Alkhaldy, Mahmoud R. Hussein and Saif Aboud Alqahtani. Ibuprofen induced hypersensitivity vasculitis: a case report and review of literature. Journal of Medicine and Medical Sciences Vol. 3(10) pp. 598-600, October, 2012.
7. Maria Gabriela Cantoa, Isabel Andreub, Javier Fernandezd and Miguel Blanca. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009;9:293-297.
8. V. Kvedariene*, A. M. Bencheriouat, D. Messaad, P. Godardt, J. Bousquett and P. Demolyt. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. Clin Exp Allergy 2002;32:1366-1369.