

교 육 강 좌

약물 알레르기

연세대학교 의과대학 알레르기내과

박 중 원

약물 알레르기의 임상적인 특징

약물 알레르기란 약물이나 그 대사물질에 대한 면역반응으로 인하여 나타나는 부작용들을 말하며, 크게 보면 다양한 약물 유해반응의 한 부분이다(Table 1). 약물 알레르기 반응은 특징적인 임상소견이 있어, 진단에 많은 도움이 된다(Table 2). 약물에 대한 알레르기반응은 환자 개개인에 특이적으로 나타나며 이를 예견하기 힘든 경우가 많아 어려운 문제이다. 의학의 발달에 따른 사용되는 약물의 종류와 투여 빈도가 증가하고 있으며, 약화사고 발생 시 법적인 문제까지 대두되고 있다. 약물 알레르기 환자의 예후를 결정하는 가장 중요한 요인은 조기 진단과 원인약제의 투여 중단이다. 따라서 약물을 처방할 때 약물에 대한 부작용 여부에 대한 병력을 청취하고 미리 예견할 수 있는 검사를 실시하며 약물 과민반응이 나타났을 때 이를 신속히 판단하여 처치할 수 있도록 하여야 한다.

Table 1. 약물 유해반응의 분류

분류	임상소견	예
A - 용량 의존적	흔하고 예측 가능함, 약리학적 작용이 강하게 나타남.	Toxic effects, side effects
B - 용량 비의존적	드물고, 예측이 불가능함, 갑자기, 극적으로 나타남	약물 알레르기, idiosyncracy
C - 용량, 시간 의존적 만성적이고, cumulative dose가 중요함		스테로이드에 의한 HPA axis 억제, Adriamycin에 의한 심독성.
D - 시간 의존적	장시간 경과 후 나타남	발암성, 선천성 기형
E - 복용 중단	복용 중단에 의해서 나타남	Opiate 중독 후 복용 중단

Table 2. 약물 알레르기의 특징

- 1) 소수의 환자에게서 나타난다.
- 2) 관찰되는 알레르기 양상에 따라 약물 복용시작 후 바로, 수 시간 혹은 수일~8주 경과된 후에 나타난다.
- 3) 감작된 후 투여될 때는 소량의 약물에 의해서도 과민반응이 일어날 수 있다.
- 4) 재 투여 하였을 때 동일하거나 유사한 증상이 재현된다.
- 5) 투여 중지하면 수 일내 혹은 수 주 내에 증상이 대부분 소멸된다.
- 6) 일부약제의 경우 피부시험 및 혈청내 특이 IgE 측정이 진단에 도움이 된다.

본 장에서는 약물 알레르기에 대한 이론적인 배경보다는 일선에서 흔히 사용하는 약물들 중 약물 알레르기로 인하여 심각한 상황이 발생하거나 법적인 문제가 될 소지가 있는 약물들을 중심으로 하여 진단과 예방법을 살펴보기로 한다.

1. 약물 알레르기의 위험 요인

약물알레르기는 투여하는 약제의 종류, 투여경로, 용량, 기간에 많은 영향을 받는다. 이중 가장 중요한 결정요인은 약제의 화학적 특성과 분자량이다. 일반적으로 알레르기 항원성을 획득하려면 분자량이 6,000 dalton 이상 되어야 한다. 백신, insulin, 혈청 혹은 항체제제는 고분자 물질이라 그 자체만으로도 항원성이 있다. 그러나 대부분의 약제는 분자량이 적어 항원성이 없고 혈청 내 여러 단백질과 hapten결합하여 항원성을 획득한다. 약제에 따라 hapten 결합하는 경향에 많은 차이가 있으며, 특히 β -lactam ring을 함유한 penicillin과 cephalosporin, 그리고 sulfa제 항생제들은 hapten 결합을 잘해 약물 알레르기가 흔하다. 약물의 투여경로도 약물알레르기 발현에 많은 영향을 미친다. 일반적으로 경구용 알약이 주사제에 비해 약물 알레르기가 발생할 위험이 낮다. 또한 환자의 질환에 따라 약물 알레르기 위험도에 차이가 있다. AIDS 환자에서 sulfa 항생제 및 항 결핵약에 대한 약물 알레르기 위험도는 정상인에 비해 10배 높으며, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus 감염 시 약물에 의한 다형홍반이 잘 발생한다. 또한 천식이나 만성 두드리기 환자에서 아스피린계 해열 진통제 알레르기가 잘 일어나는 것은 유명하다. 투여하는 약제의 용량 및 기간도 약물 알레르기 발현에 중요하다. Penicillin계 항생제에 의한 cytotoxic reaction (hemolytic anemia, thrombocytopenia, leukopenia)은 고용량을 장기간 사용하는 경우 잘 발생하므로, 대학병원에 입원한 중증감염 환자에서 흔하다.

2. 약물알레르기의 분류

약물 알레르기는 발생기전을 고려하여 크게 면역학적 기전에 의한 것과 악리 유전학적 반응인 idiosyncrasy 기전에 의해서 나타나는 것으로 구분할 수 있으며, 약물 알레르기의 임상소견은 매우 다양하게 나타난다. 면역학적 기전에 의한 경우는 Gel-Combs의 과민반응 분류법에 따라 1형(IgE mediated immune response), 2형(antibody dependent cytotoxic response), 3형(immune complex response), 4형(delayed cell mediated immune response)으로 나눌 수 있다. Table 3은 각각의 면역기전에 의해서 유발되는 penicillin 알레르기의 임상소견을 정리한 것이다. 그러나 약물 알레르기의 상당수, 예를 들면 Stevens Johnson 증후군, 약물 발진은 3형 및 4형 면역반응이 혼합되어서 나타난 것이다.

약물 알레르기의 진단의 기본적인 원칙.

약물알레르기의 진단은 크게 “1) 약물 투여와 증상 발현간의 시간적 연관성(Temporal relationship), 2) 약물을 재투여 하였을 때 증상이 재현 여부(Rechallenge), 3) 환자의 기저질환이나 병용약물이 원인일 가능성 배제(Exclusion), 4) 이미 알려진 약물의 유해반응(Novelty), 5) 양상 약물복용 중단 후 증상이 호전되거나, 임상 경과가 타당한 지 여부(dechallenge)”로 평가한다(Table 4). Penicillin과 같은 제 1형 면역반응에 의한 약물 알레르기인 경우에는 알레르기 피부시험이나 특이 IgE 측정이 도움이 된다.

Table 3. 면역학적 기전에 따라 나타날 수 있는 다양한 Penicillin 알레르기 반응

Gel-Coombs 분류	예
I (IgE mediated)	Acute anaphylaxis, Urticaria
II (antibody dependent cytotoxicity)	Hemolytic anemias, Thrombocytopenia pancytopenia
III (Immune complex damage)	Serum sickness, Drug fever,
IV (Delayed cellular mediated response)	Allergic contact dermatitis by penicillin cream

Table 4. 약물 알레르기 진단의 핵심 요소(TREND)**Temporal relationship:** 약물 투여 시점과 유해반응 발생간의 시간관계?

대부분의 약물 유해반응은 투여 후에 나타남. 아나필락시스, 두드러기는 수시간내에 발생하고, 다른 면역학적 기전에 의한 약물 유해반응은 투여 후 1~6주 내에 발생함.

Rechallenge: 약물을 재 투여 하였을 때 어떤 반응이 나타나는가?

동일하거나 유사한 반응이 유발될 경우에는 원인 약제임을 강력하게 시사함. 그러나 심각한 유해반응인 경우에는 재 투여가 가능한 경우가 거의 없음.

Exclusion: 환자의 기저질환이나 병용투여 약물이 원인일 가능성은?

특이적인 검사소견이 없는 약물 알레르기 진단은 기본적으로 “diagnosis of exclusion”이며, 일부 약제를 제외하고 대부분의 약물 알레르기의 경우 특이적인 검사소견이 없다.

Novelty: 전에 동일한 약물 알레르기가 보고되었는가?

대부분의 약물 알레르기 반응은 약전의 drug information에 이미 보고 되어 있음.

Dechallenge: 의심되는 약물을 중단하였을 때 호전되는가?

대부분의 약물 알레르기는 중단하였을 때 호전됨. 그러나 일부 유해반응은 영구손상이 오거나 회복단계가 매우 느릴 수 있음.

비면역학적 Idiosyncracy 기전에 의한 약물 알레르기

1. 아스피린계 해열 진통제 알레르기

외래에서 가장 흔히 볼 수 있는 약물 알레르기이다. 흔히 감기약을 먹고 알레르기가 나타났다고 하면 항생제를 많이 의심하는데 실질적으로는 아스피린계 해열 진통제 알레르기가 훨씬 많다. 아스피린 알레르기는 축농증, 천식 그리고 만성 두드러기 환자에서 흔하게 볼 수 있다. 아스피린 과민반응, 비용종(nasal polyp) 및 난치성 천식을 아스피린의 3 주정(triad)이라고 하며, 지속형 성인 천식환자의 10~20%가 아스피린 과민증을 지니고 있어서 아스피린 투여 후 현저히 폐기능이 감소한다. 심한 천식 발작으로 인한 사망한 사람의 상당수가 아스피린 및 NSAID가 그 원인이며, 특별한 주의가 필요하다. 아스피린에 의한 과민증은 type 1 cyclooxygenase (COX-1)가 억제되면서 발생한다. 대부분의 NSAID (naproxen, ibuprofen, mefenamic acid, indomethacin, diclofenac 등)가 아스피린과 유사한 COX-1 억제효과가 있으므로 아스피린과 동일한 알레르기 반응이 유발된다. 아세트아미노펜(상품명: 타이레놀[®])은 COX-3 차단제이며 COX-1 억제효과가 미미하여 아스피린 알레르기 환자에서 사용할 수 있다. 최근에 개발된 COX-2 선택적 억제제(상품명 Celebrex[®])도 아스피린 알레르기 환자에서 안전하게 사용할 수 있다.

아스피린 알레르기를 진단할 수 있는 피부시험, 면역학적 검사방법은 없다. 다만 진통제 투여 시 약물

Table 5. 아스피린 경구유발검사 프로토콜

Time	Aspirin 용량 (mg)		
	Day 1	Day 2	Day 3
9 Am	Placebo	30	100~150
12 Am	Placebo	45~160	150~325
3 Pm	Placebo	60~100	625

*천식환자에서 아스피린 유발검사는 day 1에 측정한 FEV1 치가 기관지 확장제를 사용하지 않은 상태에서 예측치의 70% 이상이어야 하며, FEV1 variability가 10% 이내이어야 실시할 수 있다.

알레르기가 잘 재현되므로 신중한 병력청취가 진단에 매우 중요하다. 진단이 애매한 경우에는 유발검사를 실시할 수 있으나 위험이 뒤따르기 때문에 일반적으로 응급 처치가 가능한 알레르기 전문 클리닉에서 시행한다(Table 5).

아스피린 알레르기 예방 대책

아스피린 해열 진통제 알레르기가 의심되는 경우에는 안전한 대체 약을 처방한다.

- 아세트아미노펜
- Celecoxib (Celebrex®)

2. 방사선 조영제(Radiocontrast media)

한국은 외국에 비해 CT 촬영빈도가 훨씬 높으며, 방사선 조영제 알레르기도 흔히 관찰된다. 방사선 조영제는 직접 비만세포나 호흡기구에 작용하여 히스타민 또는 기타 화학매체를 방출시키고, 보체 시스템을 활성화 시켜서 나타나는 것으로 알려져 있다. IgE가 관여하지 않기 때문에 알레르기 피부시험은 진단에 도움이 되지 않는다. MRI 조영제는 gadomium을 이용해서 제조하는데, 일반적으로 방사선 조영제에 비해 두드러기, 아나필락시스 발현 위험이 낮은 것으로 알려져 있지만, 실제 병원에서는 종종 발견된다. 과거에 방사선 조영제에 대한 부작용의 병력이 있다 하더라도 적절한 전처치를 할 경우에는 안전하게 조영제 검사를 다시 할 수 있다. 조영제 검사 전에 항히스타민제와 스테로이드제를 미리 투여할 경우에 조영제 알레르기 발생을 95% 이상 예방할 수 있고, 설후 나타나더라도 그 반응이 경미하여 별 문제가 되지 않는다.

조영제 알레르기는 관상동맥질환환자에서 특히 위험하다. 이들 환자는 β 차단제를 복용하는 경우가 많으며, 아나필락시스가 나타났을 때 epinephrine을 투여해도 혈압이 상승되지 않고 심장이 기본적으로 아나필락시스에 매우 취약하여, 사망률이 높다. 최근 들어서는 심한 관상동맥질환 환자에서는 특별히 조영제 알레르기 병력이 없다 하더라도 전처치를 한 후 검사를 진행하고 있다.

혈관 조영제 알레르기 예방 대책

- 조영제 검사 13 시간 전에 경구용 prednisolon (1 mg/kg, 최대 60 mg)을 투여함.
- 조영제 검사 7 시간 전에 경구용 prednisolon (1 mg/kg, 최대 60 mg)을 투여함.
- 조영제 검사 1 시간 전에 경구용 prednisolon (1 mg/kg, 최대 60 mg) 그리고 hydroxyzine 25~50 mg을 경구 투여.

3. 국소마취제

치과 치료 중에 마취제 투여 후 의식을 잃은 환자를 드물지 않게 볼 수 있다. 이는 대부분 너무 긴장해서 생기는 vaso-vagal reflex 반응이며, 주로 여자에서 발생한다. 드물게 국소 마취제에 포함되어 있는 epinephrine에 의한 심계항진, lidocain이 정맥 내 투여에 따른 부정맥이 발생할 수도 있다. 국소 마취제에 의한 IgE 매개 반응은 매우 드물다. 아나필락시스 환자에서는 거의 95% 이상에서 피부 두드러기가 동반되므로 피부 두드러기 유무를 파악하는 것이 vasovagal reflex와 감별하는데 매우 중요한 포인트가 된다.

국소마취제 알레르기 환자의 일반적인 처치는 사용하고자 하는 국소 마취제에 대해서 알레르기 피부시험과 국소 마취제 유발검사를 단계적으로 실시하여, 이를 검사에 모두 음성(99% 이상의 환자에서 음성임) 반응이 관찰된 경우에는 지난번에 있었던 에피소드가 알레르기 반응이 아니며, 정서적인 반응일 가능성성이 매우 높음을 설명하고 치과 치료를 받도록 격려한다.

국소 마취제 알레르기 환자에서 유용한 처치

각 단계는 15분 간격으로 실시한다.

- 사용하고자 하는 국소마취제 원액으로 피부 단자시험을 실시한다.
- 1 : 100 희석액으로 피내시험을 실시한다.
- 1 : 10 희석액으로 피내시험을 실시한다.
- 국소 마취제 원액으로 피내시험을 실시한다.
- 피내시험에 모두 음성이면, 실제 마취에 사용되는 원액 1~2 mL를 피하주사한 후 관찰한다.
- 피하주사에도 별 이상이 없으면, 환자에게 약물 알레르기가 아님을 잘 설명하고, 담당 의사에게 회신서를 작성한다.

4. Angiotensin converting enzyme (ACE) 억제제

ACE 억제제에 의한 대표적인 부작용으로 기침과 혈관부종을 들 수 있다. 그 기전은 잘 모르지만 환자의 혈청 내 bradykinin 치가 증가되어 있는 것으로 보아 kinin 시스템이 관여하는 것으로 생각된다. 기침은 ACE 억제제 투여한 환자의 10%에서 유발되며, 중단 후 1~2주쯤 되어야 기침이 소실된다. 일반적으로 captopril 보다는 enalapril, lisinopril에서 부작용 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 최근에 많이 시판되는

angiotensin II receptor 차단제(ARB)는 기침을 유발하지 않아 안전하게 사용할 수 있다. 혈관부종은 위험한 약물 알레르기이다. 일반적으로 ACE 억제제를 복용한 환자의 0.1~0.2%에서 발현되는 것으로 알려져 있다. ACE 억제제 알레르기는 일반적인 약물 알레르기와 달리 복용 시점과 부작용 발현 시점간의 연관성을 찾기가 어렵다. 보통 ACE 억제제를 1달 이상 복용한 이후에 증상이 나타나며, 심지어는 수개월 후에도 나타날 수 있다. 또한 복용을 중단해도 바로 증상이 소실되는 것이 아니라 2~3주 이상 증상이 지속되기도 한다. 혈관 부종은 ARB 제제에 의해서도 유발되는 것으로 알려져 있으므로 다른 계통의 항고혈압제를 사용하는 것이 좋다.

ACE 억제제 알레르기 환자의 예방대책

- 기침이 유발된 환자에서는 ARB 혹은 다른 계통의 항고혈압제로 대체한다.
- 혈관부종이 유발된 환자에서는 다른 계통의 항고혈압제로 대체한다.

면역기전에 의한 약물 알레르기

1. β -Lactam 항생제 알레르기에 의한 두드러기, 아나필락시스

β -Lactam 항생제는 제 1 형부터 제 4형 Gel-Coombs 면역반응이 유발될 수 있으며, 이중에서 가장 무서운 것이 아나필락시스이며, 이 경우 약제 투여 후 30분 내에 생기며 24시간 내에 소실된다. Penicillin과 cephalosporin 항생제는 분자구조식상 모두 β -lactam ring을 포함하고 있어 교차반응이 나타날 수 있으며, 분자구조가 서로 유사할 경우 교차반응의 위험이 높다. 따라서 penicillin 알레르기가 있으면, cephalosporin 계에도 알레르기 위험이 높다고 보는 것이 올바른 자세이다. 특히 imipenem과 같은 carbapenem계 항생제는 페니실린과 교차반응이 가능하지만 aztreonam과 같은 monobactam계 항생제는 교차반응이 거의 보이지 않아서 penicillin 알레르기 환자에서도 비교적 안전하게 사용이 가능하다. Penicillin은 cephalosporin 항생제에 비해 상대적으로 아나필락시스를 잘 일으키며, 대부분의 아나필락시스 사망자가 penicillin에 의해서 발생하였다. 그러나 임상에서 보면 cephalosporin 항생제에 의한 아나필락시스도 종종 볼 수 있다. 일반적으로 경구용 알약보다는 주사제가 훨씬 아나필락시스 위험이 높은 것으로 알려져 있다.

약물알레르기에서 알레르기 피부시험의 유용성은 널리 알려져 있는 것과는 달리 제한적이다. 원칙적으로 피부 시험은 제 1형 면역반응이 관여하는 약물알레르기에서만 진단에 도움이 되며, 고분자 약물(인슐린, 백신, 혈청 제제)과 penicillin에 의한 아나필락시스/두드러기 진단에 유용하다. Penicillin에 대해서는 알레르기 피부시험의 negative predictive value 및 positive predictive value가 증명되었다. 즉 penicillin에 양성 반응이 관찰되는 경우에는 penicillin 알레르기 반응이 위험이 매우 높고 음성인 경우에는 알레르기 반응을 배제할 수 있다(Table 6). Penicillin 알레르기 피부시험에 양성인 경우에는 제 1형 약물 알레르기가 유발될 위험이 50% 내외이며, 음성인 경우에는 비록 과거에 penicillin 알레르기 병력이 있다하더라도 그 위험이 1~3%에 불과하다. Penicillin 알레르기는 시간이 지남에 따라 없어지는 경우가 많다. Penicillin 알레르기로 진단하였

Table 6. Penicillin 피부시험의 알레르기 반응 예측도

Penicillin 알레르기 병력	Penicillin 피부시험	IgE 반응 출현 위험도 (%)
있음	양성	50~80%
있음	음성	2.6%
없음	양성	<50%
없음	음성	0.4%

다 하더라도 10년이 경과된 후에는 약 70% 환자에서 penicillin 알레르기가 소실된다.

Cephalosporin 계 항생제에 대한 알레르기 피부시험의 유용성은 제한적이다. Positive predictive value는 만족스러우나, negative predictive value는 낮다. 즉 양성반응인 경우에는 cephalosporin 알레르기 위험이 높음을 인정할 수 있으나 음성인 경우에 cephalosporin 알레르기를 배제할 수 없다. 따라서 Cephalosporin계 항생제가 의심되는 경우에는 비록 피부시험 음성이라 하더라도 주의하면서 소량(약 1/100)부터 투여하는 graded challenge법으로 투여해야 한다.

β -Lactam 항생제 알레르기 피부시험은 일정 농도 이하의 시약을 이용해야 한다. 너무 높은 농도로 피부시험을 실시할 경우에는 비특이적인 위양성반응이 유발될 수 있다. 일반적으로 cephalosporin 계는 3 mg/mL 이하의 농도로 피부시험을 실시한다. Penicillin 계는 major determinant와 minor determinant 모두에 대해서 피부시험을 실시해야 한다. 그러나 한국에서는 major determinant 시약을 얻기가 용이하지 않아 피부시험에 비해 예민도가 조금 낮지만 CAP IgE 검사로 혈청 내 특이 IgE를 측정할 수밖에 없다. Minor determinant에 대해서는 현재까지 특이 IgE kit가 개발되어 있지 않으므로, penicillin G 10,000 unit/mL로 알레르기 피부시험을 실시한다.

마지막으로 강조하고 싶은 점은 penicillin 피부시험은 투여 후 24시간 이후에도 나타나는 non-IgE 약물알레르기 반응(피부 발진, 수포형 병변 등)을 예측하는데 도움이 되지 않는다. Ampicillin/amoxacillin을 투여할 경우 5~13%에서 late-onset 피부발진이 관찰될 수 있으나, 아나필락시스 위험이 높지 않아 알레르기 피부시험의 대상이 되지 않는다.

β -Lactam 항생제 알레르기의 예방대책

- Penicillin 계 항생제 알레르기가 있으면 cephalosporin 항생제에 대해서도 알레르기가 있다고 추정한다.
- Penicillin major determinant와 minor determinant에 대해서 CAP IgE 또는 알레르기 피부시험을 실시하여 양성이면 다른 계통의 항생제를 사용한다. 음성인 경우에는 penicillin 알레르기 병력이 있다 하더라도 penicillin 계 항생제를 사용할 수 있다.
- Cephalosporin 항생제 피부시험에 양성이면 다른 계통의 항생제를 사용한다.
- Cephalosporin 항생제 피부시험에 음성이다 하더라도 Cephalosporin 항생제 알레르기가 의심되는 경우에는 graded challenge법으로 투여한다.

2. 비 β -Lactam 항생제 알레르기

Trimethoprim-sulfamethoxazole로 여러 가지 약제들과 교차반응이 가능하고 AIDS 환자에서 부작용의 빈도가 높다고 알려져 있다. 임상 소견은 β -lactam 항생제 알레르기와 비슷하고, IgE 매개성으로 아나필락시스도 보고된 바 있다. Sulfa 항생제의 경우 피부시험에 도움이 되지 않는다.

Vancomycin 투여 후에 흔히 관찰되는 red man's syndrome은 비특이적인 히스타민의 분비에 의해 초래되며 항히스타민제를 미리 투여하거나 vancomycin 투여 속도를 느리게 함으로서 예방할 수 있다. 첫 투여시에 잘 발생하며, 투여시작 후 5~10분 후에 주로 나타난다. Vancomycin에 의한 IgE 매개성 아나필락시스도 보고된 바 있으며, 이 경우 알레르기 피부시험에 진단에 도움이 된다. 피부시험검사 시약의 농도가 100 $\mu\text{g/mL}$ 이상에서는 위양성이 초래될 수 있으므로 그 이하 농도로 검사를 실시한다.

Vancomycin에 의한 Red Man 증후군 예방 대책

- Vancomycin 투여 속도를 늦춘다: 1시간 이상의 시간을 두고 투여함.
- 1세대 항히스타민제를 미리 투여한다.

최근 사용이 증가하고 있는 퀴놀론 제형의 경우에도 알레르기 반응이 흔히 나타난다. 퀴놀론제는 알레르기 피부시험에 유용하지 않다. 처음 퀴놀론제 약물에 노출된 환자에서도 나타나는 것으로 알려져 있어서 비만세포에서의 매개체 유리와 관련이 있을 것으로 생각하고 있지만 3형 4형 면역반응이 관여하는 것으로 생각되는 고정약진이나 피부발진이 유발하기도 한다. 약제를 투여한 환자의 약 2%에서 피부발진이 발생하며, 비슷한 구조를 가진 퀴놀론제 약물 사이에 교차반응이 나타날 수 있다.

3. 백신

백신에 의한 알레르기 반응은 매우 드물다. 2000년 미국의 자료에 의하면 213,947,411회의 백신접종에서 13,368번의 이상반응이 보고되었다. 평균 10,000번 접종 당 1번꼴로 이상반응이 유발되었다. 백신에 의한 이상반응도 약물알레르기와 같이 매우 다양한 양상으로 나타날 수 있다. 가장 대표적인 백신 알레르기는 IgE 매개 반응이다. 백신 알레르기의 상당수는 안정제로 사용되는 gelatin에 의해서 유발된다(Table 7 참조). Gelatin 아나필락시스는 MMR 백신에서 처음 보고되었으며, 그 이외에 Japanese encephalitis 백신접종 환자

Table 7. 백신 내 gelatin 함량

백신	Gelatin 함량
DTP	15~28 $\mu\text{g}/0.5 \text{ ml}$
Influenza	250 $\mu\text{g}/0.5 \text{ ml}$
Japanese encephalitis	500 $\mu\text{g}/1.0 \text{ ml}$
MMR	14,500 $\mu\text{g}/0.5 \text{ ml}$
Rabies	12,000 $\mu\text{g}/1.0 \text{ ml}$
Varicella	12,500 $\mu\text{g}/1.0 \text{ ml}$

에서도 보고 된 바 있다. Gelatin 알레르기 발현빈도는 서양인에 비해 동양인에서 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다.

일부 백신은 계란에서 배양된 바이러스를 이용하여 제조된다. 따라서 계란 알레르기가 있는 경우 백신 내에 포함되어 있는 계란 성분에 알레르기 반응이 유발될 수 있으며, 1983년에 measles 백신에 알레르기 반응이 유발된 계란 알레르기 환아 2례가 보고 된 바 있다. 그러나 임상적으로 볼 때 계란 알레르기 소아 환자가 무수히 많지만 이들 중에서 measles 백신에 대해서 유해반응이 유발된 경우는 많지 않다. Measles 과 mumps 바이러스는 chicken embryo fibroblast에서 배양되며, 계란 단백질이 거의 검출되지 않으며, 계란 알레르기 환자에서도 안전하게 접종할 수 있음이 증명되었다. Influenza 바이러스는 수정된 계란의 allantoic fluid에서 배양되며, influenza 백신에서 계란 단백질이 검출되었고, 계란 알레르기에 감작된 환자에서 아나필락시스가 유발될 가능성을 배제할 수가 없다. 또한 백신의 항원 자체가 IgE 매개 반응을 유발할 수 있다. Diphtheria 백신 접종자에서 백신에 대한 IgE 항체가 검출되었으며, 많은 환자에서 접종부위에 국소 부종이 흔히 관찰된다. Pertussis에 감염된 환자에서 항 pertussis IgE 항체가 생성될 수 있으며, pertussis 백신 접종자 중 1/3에서 특이 IgE 항체가 검출된다. 그러나 pertussis 특이 IgE 항체에 의해서 백신 접종부위의 국소 부종은 유발될 수 있으나 아나필락시스는 잘 일으키지 않는다.

백신에 의한 아나필락시스가 의심되는 임상적인 징후.

- 접종 후 4시간 이내에 증상이 나타남.
- 피부증상: 소양감, 두드러기, 혈관부종, 안면 홍조
- 호흡기 증상: 호흡곤란, 인후 부종, 쉰 목소리
- 코-눈 증상: 코 막힘, 콧물, 재채기, 눈물, 눈-코 가려움증

4. 항전간제 알레르기

항전간제도 심각한 약물알레르기를 일으킬 수 있다. 특히 간에서 Arene oxide 대사에 필요한 epoxide

백신알레르기가 의심되는 환자에서의 대처법

- 백신 원액으로 알레르기 피부단자 시험.
- 피부단자시험에 음성인 경우, 1:100 희석된 백신 용액으로 피내시험 실시.
- 시판되는 계란 그리고 gelatin으로 피부단자시험을 실시한다.

위 알레르기 피부시험에 음성인 경우에 백신을 점차적으로 투여한다. 일반적으로 백신은 0.5 mL를 투여하는데 아래와 같이 15분 간격으로 점차적으로 투여한다.

- 1 : 100 희석액을 0.05 mL 투여한다.
- 1 : 10 희석액을 0.05 mL 투여한다.
- 원액을 0.05 mL 투여한다.
- 원액을 0.10 mL 투여한다.
- 원액을 0.15 mL 투여한다.
- 원액을 0.20 mL 투여한다.

hydrolase가 결핍된 환자에서 잘 유발되며, 특징적으로 발열, 반점 구진성 피부 발진, 임프절절 비대, 간독성, 신우신염이 흔히 동반된다. Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital 모두 arene oxide 대사물이 생기므로 교차반응이 유발된다. Valproic acid, gabapentin, 그리고 lamotrigine은 arene oxide 대사물을 만들지 않으므로 안전하게 사용할 수 있다. Lamotrigine 투여환자의 상당수에서 피부발진성 알레르기가 유발되며, Stevens-Johnson 증후군도 보고된 바 있다. 알레르기 피부시험은 항전간제 알레르기를 진단내리는 데 도움이 되지 않는다.

항전간제 알레르기 예방대책

Arene oxide계 항전간제에 대한 약물 알레르기인 경우 안전한 다른 계통의 약제를 이용한다.

- Valproic acid
- Lamotrigine
- Gabapentin

5. Allopurinol 알레르기

통풍 치료제인 allopurinol도 systemic vasculitis, granulomatous hepatitis, Stevens-Johnson 증후군, Toxic epidermal necrolysis와 같은 심각한 약물 알레르기를 잘 유발하므로 특별한 주의가 필요하다. Allopurinol 알레르기는 특히 만성 신부전환자, penicillin/ampicillin 알레르기 환자에서 잘 발생한다. 심각한 약물 알레르기환자의 예후를 결정하는데 가장 중요한 것은 조기 진단과 원인되는 약제의 투여 중단이므로 allopurinol 투여 시에는 부작용발생 위험에 대해서 환자에게 미리 경고하여야 한다.

약물 알레르기의 치료

1. 급성반응에 대한 처치

만약 약물 알레르기가 의심되면 그 약제를 끊는 것이 가장 근본적인 치료이다. 그러나 심한 임상 양상을 보이는 경우 임상증상의 빠른 호전을 위해서 약물치료가 필요하다. 아나필락시스에는 epinephrine 투여 이외에도 적극적인 심폐기능 회복 유지 치료가 필요하다. 경증의 피부증상은 항히스타민제면 충분하나, 증상이 심하고 점차 진행하는 경우는 하루에 prednisolone 60 mg를 증상이 좋아질 때까지 사용하고 좋아지면 바로 감량한다.

2. 약물알레르기에서의 대체요법

면역학적으로 교차반응이 없는 약제로 대체하는 것이 원칙이며, 대부분 대체약물이 존재한다. 동일한 구조를 공유할 경우 교차반응의 위험이 있다. 실제로 penicillin 알레르기가 있는 환자의 10% 내외에서 cephalosporin에 교차반응이 관찰된다.

3. 탈감작 요법

환자가 알레르기반응을 보이는 약제가 꼭 치료에 필요하며 달리 대체할 약이 없는 경우를 흔히 본다. 결핵환자에서 isoniazide, rifampicin 알레르기, 매독 환자에서 penicillin에 알레르기, 그리고 통풍환자에서 allopurinol에 알레르기가 있는 경우 등이 그 예이다. 이런 경우는 탈감작요법(desensitization)을 고려할 수 있다(Table 8). 탈감작 요법은 유지 투여량의 1/10,000~1/50,000부터 시작하여 소량씩 증가시켜 치료용량까지 도달한다. 일단 유지 투여량에 도달한 후에는 지속적으로 투여하여야 하며 중단할 경우에는 3~4일 후에 알레르기반응이 나타날 수 있다. 탈감작요법 역시 유발시험과 마찬가지로 꼭 전문가에 의하여 응급조치 시설이 완비된 곳에서 시행되어야 한다. 약물알레르기가 erythema multiforme, Stevens-Johnson 증후군, toxic epidermal necrolysis, Dress 증후군, exfoliative dermatitis와 같이 심각했던 경우에는 너무 위험하므로 탈감작요법을 실시하지 않는다.

4. 점진적 투여법(Graded challenge)

약물 알레르기가 한번 있다고 하더라도 평생 지속되는 것은 아니며, 소실되는 경우가 많다. 일부 약제의 경우 알레르기 피부시험에 유용(예 penicillin)하지만 대부분의 약제에서 약물 알레르기 유무를 진단할 수 있는 간편한 검사법이 없다. 만약 과거에 발현된 약물 알레르기가 생명에 위험한 경우(erythema multiforme, Stevens-Johnson 증후군, toxic epidermal necrolysis 등)가 아닌 경우에는 사용하고자 하는 약제를 점진

Table 8. 약물 탈감작 요법이 확립된 약물

Insulin
Penicillin 및 β -lactam 항생제
Allopurinol
Isoniazide
Heterologous antisera
Tetanoid toxoid
Sulfa 항생제
Furosemide
MMR vaccine

약물 알레르기 예방원칙

- 분명한 적응증이 아니면 절대로 약물을 사용하지 않는다.
- 약물 처방전에 약물 사용력을 정확히 청취해서 불리한 작용이 발생한 약물 및 이와 관련되는 약물의 사용을 피한다.
- 약물 알레르기를 예측 가능한 검사법이 있는 경우 이 검사를 시행하여 안전성 여부를 확인하고 투여한다.
- 가급적 약물 알레르기를 일으키지 않는 약물들을 사용한다.

적으로 투여해 볼 수 있다. 처음에는 상용량의 1/100 만 투여하고 별 반응이 없으면 적절한 시간 간격을 두고 1/30, 1/10, 1/3 그리고 상용량을 투여할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Edward IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000;356:1255-9.
2. Beard K, Lee A. Introduction, In Lee A eds. Adverse drug reactions, 2nd ed. p1~p22, London-Chicago, Pharmaceutical Press.
3. Berstein IL, Gruchalla RS, Lee RE, Nicklas RA, Dykewicz MS, et al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:665-700.
4. Adkinson NF. Drug allergy, In Middleton's Allergy Principle and Practice,. 6th ed. pp 1679-pp 1694, Philadelphia, Mosby.
5. Kelso JM. Adverse reactions to vaccines, In Middleton's Allergy Principle and Practice,. 6th ed. pp 1665-pp 1678, Philadelphia, Mosby.