



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

소아청소년에서 약물 이상
반응에 대한 임상적 고찰

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

나혜란

소아청소년에서 약물 이상
반응에 대한 임상적 고찰

지도교수 이 수 영

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2010년 8월

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

나혜란

나혜란의 의학 석사학위 논문을
인준함.

심사위원장 이 수 영 인

심사위원 정 조 원 인

심사위원 황 진 순 인

아주대학교 대학원

2010년 6월 25일

소아청소년에서 약물 이상 반응에 대한 임상적 고찰

연구 목적: 질병의 예방, 치료 및 연구를 목적으로 사용하는 약물이 원하지 않는 반응인 약물 이상 반응을 나타내기도 한다. 예측 불가능한 약물 이상 반응은 일반적으로 사용 용량과 관계 없고 개별 약물의 약리학 적 기전과 관계없는 경우가 많으며, 그 증상도 응급처치를 요하는 경우가 많아 주의가 필요하다.

대상 및 방법: 2000년 1월부터 2009년 12월까지 10년동안 아주대학교병원 소아청소년과의 외래 또는 입원을 통해 내원한 환자 중 약물 이상 반응을 보였던 99명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 16명에서 원인 약물 진단을 위해 약물 유발 검사를 시행하였고, 이 환자들의 의무기록을 후향적으로 고찰하여 나이, 성별, 과거력, 기저질환, 증상, 추정 약물 및 약물 유발 검사 결과에 대하여 분석하였다.

결과: 약물 이상 반응을 보였던 99명의 환자들의 원인 약물은 자세한 병력 청취에 의하여 페니실린계 항생제가 18명(18%), 세팔로스포린계 항생제가 7명(7%), 마크로라이드계 항생제 3명(3%), 비스테로이드성 항염증 약물(non-steroidal antiinflammatory drug; NSAID)이 13명(13%), 아세트아미노펜이 8명(8%), 항경련제 12명(12%), 항암제 4명(4%), 진정제 1명(1%), 효소제 1명(1%)으로 조사되었다. 이들 중 16명에서 원인 약물 진단을 위해 약물 유발 검사를 시행하였고, 검사 결과 양성 반응을 보인 약물로는 NSAID가 6명(38%), 아세트아미노펜이 5명(31%), 페니실린계 항생제가 4명(25%), 세팔로스포린계 항생제가 3명(19%), 코트리모사졸(Cotrimoxazole), 마크로라이드, 락토우스가 각각 1명(6%)이었다.

결론: 본 연구에서는 99명의 환아를 대상으로 약물 이상 반응의 원인, 중증도, 임상 양상 등에 대하여 조사 및 연구하였으며, 이들중 16명의 환아를 대상으로 경구 약물 유발 검사를 시행하였다. 본 연구에서 얻어진 결과들은 추후 약물 이상 반응의 진단 및 치료에 중요한 지침이 될 것으로 생각된다.

핵심어: 약물 이상 반응, 약물 유발 검사



차 례

국문요약	i
차례	iii
그림 차례	iv
표 차례	v
I. 서론	1
II. 재료 및 방법(혹은 연구대상 및 방법)	2
A. 대상 및 방법	2
B. 약물 유발 검사	4
III. 결과	6
A. 환아의 특성 및 과거력	6
B. 병력 청취에 의한 원인 약물	8
C. 임상 양상	9
D. 약물 부하 검사	10
IV. 고찰	13
V. 결론	19
참고문헌	20
ABSTRACT	24

그림 차례

Fig 1. Annual incidence of ADRs, on the basis of hospital admissions

..... 3



표 차례

Table 1. Definition of ARD severity level	3
Table 2. Characteristics of patients with ADRs, according to severity level	7
Table 3. Underlying diseases in patients with ADRs	8
Table 4. Causative drugs by detailed clinical history	9
Table 5. Clinical symptom of patients with ADRs	10
Table 6. Characteristics of patients	12
Table 7. Heterogeneity of drug-induced allergic reactions	15

I. 서론

약물은 질병의 예방, 치료 및 연구를 목적으로 사용하는 화학 물질로, 이로운 효과를 추구하고자 투여하지만 때로는 약물이 원하지 않는 반응인 약물 이상 반응(adverse drug reactions; ADR)을 나타내기도 한다. 그 빈도는 4.37%에서 16.78%로 다양하게 보고되고 있다(Piero 등, 2001). 약물 이상 반응은 외부로부터 투여된 약물에 의한 체내의 원하지 않는 모든 반응을 말한다. 세계 보건 기구(World Health Organization; WHO)에서는 약물 이상 반응을 예방, 진단, 치료의 목적에 맞게 적절한 용량의 약물의 사용되었음에도 불구하고 계획되지 않고 의도하지 않은 유해한 작용이 나타난 경우로 정의하였다(David 등, 2010). 약물 이상 반응은 예측 가능한 약물 이상 반응(Type A)과, 예측 불가능한 약물 이상 반응(Type B)으로 나누어지며, 이중 전체 약물 이상 반응의 약 80%가량은 예측 가능한 약물 이상 반응이다. 그러나 비교적 빈도가 적은 예측 불가능한 약물 이상 반응은 일반적으로 사용 용량과 관계없고 개별 약물의 약리학적 기전과 관계없는 경우가 많으며 그 증상도 응급처치를 요하는 경우가 많아 주의가 필요하다.

본 연구에서는 최근 10년동안 아주대학교병원 소아청소년과에 내원한 약물 이상 반응을 보인 환자를 대상으로 자세한 병력과 약물 유발 시험을 통하여 환자의 특성, 원인 약물의 종류 및 임상 양상에 대하여 알아보았다.

II. 대상 및 방법

A. 대상 및 방법

2000년 1월부터 2009년 12월까지 10년동안 아주대학교병원 소아청소년과의 외래 또는 입원을 통해 내원한 환아 중 약물 복용 후 수분 또는 72시간 내에 피부 발진, 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스 등의 약물 이상 반응을 보였던 99명의 환자를 대상으로 하였다(Fig. 1). 이들 중 16명에서 원인 약물 진단을 위해 약물 유발 검사를 시행하였다. 이 환자들의 의무기록을 후향적으로 고찰하여 나이, 성별, 과거력, 기저질환, 증상, 추정 약물, 중증도에 따른 연도별 분포 및 약물 유발 검사 결과에 대하여 분석하였다. 환아의 중증도는 특별한 처치 없이 약물을 중단하거나 바꾸는 것으로 호전되는 경증 약물 이상 반응과 3차 의료 기관의 진료가 필요하거나 입원치료가 필요한 중증 약물 이상 반응으로 구분하였다. 임상 증상과 연계하여 중증도를 나누어보면 피부발진, 가려움증의 증상은 경증 약물 이상 반응으로, 호흡 곤란, 혈관 부종, 아나필락시스, 가슴 답답함, 간염 등은 중증 약물 이상 반응으로 구분할 수 있겠다(Table 1)(Piero등, 2001).

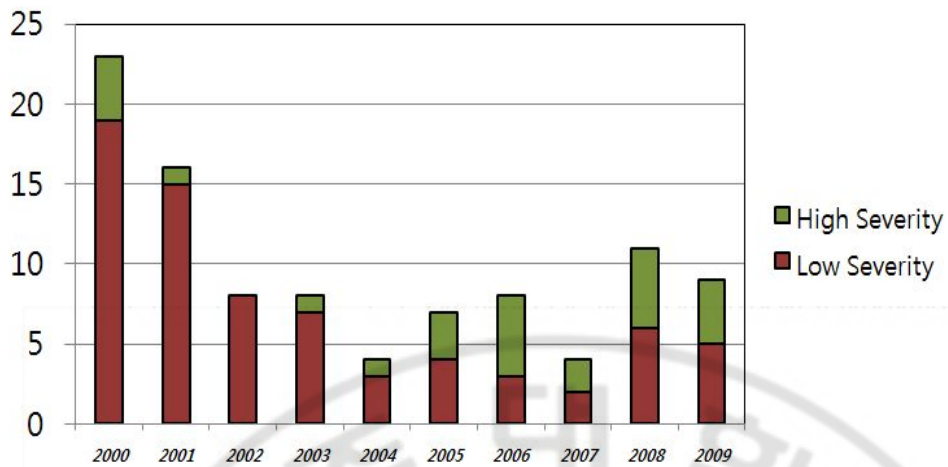


Figure 1. Annual incidence of adverse drug reaction, on the basis of hospital admissions.

Table 1. Definition of ADR severity level

Severity Level	Definition
1	Required no change in treatment with suspected drug
2	Drug dosing or frequency changed, without antidote or treatment for exhibited symptoms
3	Required treatment, or drug administration discontinued
4	Resulted in patient transfer to higher level of care
5	Caused permanent harm to patient or significant hemodynamic instability
6	Directly or indirectly resulted in patient death

low severity: level 1-3, high severity: level 4-6

ADR: adverse drug reaction

B. 약물 유발 검사

2006년 2월부터 약물 알레르기의 빈도가 높은 것으로 알려진 경구 항생제, 비스테로이드성 항염증 약물(non-steroidal antiinflammatory drug; NSAID), 아세트아미노펜 등의 약물을 복용한 후 수시간 내에 피부 발진, 두드러기, 혈관 부종, 아나필락시스 등의 약물 이상 반응이 나타난 환아들 중, 보호자가 동의한 16명의 환아를 대상으로 약물 유발 검사를 시행하였다.

검사는 발진, 두드러기 등의 급성 증상이 완전히 소실된 후 시행하였으며, 본 연구에 포함된 모든 환아는 약물 이상 반응이 나타난 후 최소 1개월 후에 약물 유발 검사를 시행하였다. 문진에 의하여 의심되는 환아들의 추정 원인 약물과, 추후 유사 약물을 반드시 복용해야 하는 경우 사용 가능할 것으로 기대되는 약물에 대하여 약물 유발 검사를 시행하였다.

약물 유발 검사 시행시에는 아나필락시스, 쇼크 등의 응급 상황에 대비하여 입원 후 혈관 확보 및 에피네프린, 속효성 스테로이드를 준비한 후 검사를 진행하였으며, 검사 진행 동안 의료진이 상주하면서 처음 1시간 동안은 15분 간격, 이후 2시간 동안은 30분 간격, 이후에는 3시간 동안 1시간 간격으로 임상 증상을 관찰함과 동시에 생체 징후를 측정하여 알레르기 반응으로 인한 아나필락시스, 쇼크 등의 응급상황 발생 여부에 대하여 모니터링 하였다.

경구 항생제를 복용한 후 증상이 나타났을 것으로 추정되는 환자에서는 동일 성분의 정맥용 항생제로 피부반응 검사를 시행한 후 약물 유발 검사를 시행하였다. 약물 유발 검사는 시작시 환아의 1회 복용량의 25%을 복용하게 하였고, 이후에 반응이 없을시 1회 복용량의 50%, 100%로 매 15분에서 30분 간격으로 증량하면서 증상을 관찰하였으며,

필요시 4-6시간 간격으로 1회 복용량을 추가로 투여하였다. 중등도 이상의 증상이 유발되거나 24시간 무증상인 경우 약물 유발 검사를 중단하였다.



III. 결 과

A. 환자의 특성 및 과거력

본 연구에 포함된 99명의 환아중 남아가 55(56%)명, 여아가 44(44%)명으로 남녀 성비는 1.25:1로 남아가 더 많았으며, 전체 환아들의 중앙 연령은 5.2세(1년-15년)이었다. 연령별로 보면 6세 미만의 학동기 이전의 환아가 56명(57%), 6세 이상의 학동기 환아가 43명(43%)로 비슷한 분포를 보였으며, 외래에서 진단받은 환아가 72명(73%), 입원시 진단 받은 환아가 27명(27%)로 외래에서 진단받은 환아가 많았다. 중증도에서는 학동기 이전의 환아에서는 9명(16%), 학동기 환아에서는 16명(37%)에서 중증 약물 이상 반응을 보여서 어린 소아에서 연장 소아에 비하여 약물 이상 반응의 중증도가 낮은 것을 알 수 있었다. 또한 남아에서는 13명(24%), 여아에서는 12명(27%)에서 중증 약물 이상 반응을 보여서 남녀 사이에 중증도의 차이는 뚜렷하지 않은 것으로 조사되었다. 한편 이미 개인 의원이나 집에서 약물 이상 반응에 대한 관찰과 처치가 이루어져 진단 및 상담을 위해 외래를 방문하였던, 즉 외래에서 진단하게 된 약물 이상 반응을 보인 환아의 경우는 11명(15%)에서 중증 약물 이상 반응이 확인되었고, 증상 유발 당시 응급실을 경유하여 입원을 하게 되었던 환아중에서는 14명(50%)에서 중증 약물 이상 반응을 보였다(Table 2).

Table 2. Characteristics of patients with ADR, according to severity level

Characteristics	No. of patients(%)	Low Severity(%)	High Severity(%)
Age			
1 to <6y, n(%)	56(57)	47(84)	9(16)
6 to < 16y, n(%)	43(43)	27(63)	16(37)
Sex			
M, n(%)	55(56)	42(76)	13(24)
F, n(%)	44(44)	32(73)	12(27)
In/Out Patient			
Out Patient, n(%)	71(72)	60(85)	11(15)
In Patient, n(%)	28(28)	14(50)	14(50)

ADR: adverse drug reaction

개별 환자의 기저질환으로는 알레르기 비염 8명(8%), 기관지 천식 3명(3%), 아토피 피부염 3명(3%), 알레르기 결막염 2명(2%), 비알레르기 성 질환으로서 간질 5명(5%), 급성림프모구성백혈병 4명(4%), 가와사키 병 3명(3%), 두개골조기융합과 월름씨 종양이 각각 1명(1%)이었다. 따라서 약물 이상 반응을 보인 환자들 중에서 알레르기 질환과의 관련성은 전체 환자 99명중 16명으로 16%에 해당하였고, 알레르기 질환의 기왕력이 없는 소아에서도 많은 경우에 약물 이상 반응이 유발됨을 알 수 있었다. 또한 기저 질환으로 조사된 경우는 약물 부작용을 잘 유발하는 것으로 알려져 있는 항경련제를 복용하는 경련성 질환, 다소의 면역 체계의 변화를 초래할 수 있는 혈액종양 질환 및 가와사키병 등이 조사되었다 (Table 3).

Table 3. Underlying diseases in patients with ADR

Underlying disease	No. of patients
Allergic disease	16
Allergic rhinitis	8
Bronchial asthma	3
Atopic dermatitis	3
Allergic conjunctivitis	2
Non-allergic disease	14
Epilepsy	5
Acute lymphoblastic leukemia	4
Kawasaki disease	3
Craniosynostosis	1
Wilms' tumor	1

ADR: adverse drug reaction

B. 병력 청취에 의한 원인 약물

문진에 의하여 의심되는 환아들의 추정 원인 약물로는 항생제가 28명(28%)으로 가장 많은 비중을 차지하였고, 이중 페니실린계 항생제가 18명(18%), 세팔로스포린계 항생제가 7명(7%), 마크로라이드계 항생제가 3명(3%)이었다. 그밖에 NASID가 13명(13%), 아세트아미노펜이 8명(8%)을 차지하였으며, 항경련제 12명(12%), 항암제 4명(4%), 진정제 1명(1%), 효소제 1명(1%)이 있었다. 이외 상기도 감염으로 증상 완화제 복용중 약물 이상 반응이 나타났으나 원인 약물을 추정할 수 없었던 환아가 39명(39%)이었다(Table 4).

Table 4. Causative drugs by detailed clinical history

Drug class	No. of patients
Antibiotics	
Penicillin	18
Cephalosporin	7
Macrolide	3
NSAID	13
Acetaminophen	8
Anticonvulsant	
Carbamazepine	9
Valproate	3
Antineoplastic agent	
L-Asparaginase	2
Vincistine	2
Sedative agent	
Thiopental	1
Enzyme	
Cholestyramine	1
Unknown	39

NSAID: non-steroidal antiinflammatory drug

C. 임상 양상

병력 청취에 의한 임상 양상은 피부 발진이 86명(87%)으로 가장 많았고, 가려움증 37명(37%), 혈관부종 8명(8%), 아나필락시스 3명(3%), 호흡곤란 3명(3%), 벗겨지는 피부병변 3명(3%), 가슴 답답함 2명(2%), 발열, 간염, 손떨림등이 각각 1명(1%)의 빈도를 보였다(Table 5). 약물 이상 반응을 중증도 정도에 따라 1-6단계로 나누어 보면 1-3단계의 경증 반응을 보인 환아가 78명(79%), 4-6단계의 중증 반응을 보인 환아가 21명(21%)으로 경증 반응을 나타낸 환아가 더 많았다(Table 1).

학동기 이전의 환아에서는 9명(16%), 학동기 환아에서는 16명(37%)에서 중증 약물 이상 반응을 보여서 어린 소아에서 연장 소아에

비하여 약물 이상 반응의 중증도가 낮은 것을 알 수 있었다. 또한 남아에서는 13명(24%), 여아에서는 12명(27%)에서 중증 약물 이상 반응을 보여서 남녀 사이에 중증도의 차이는 뚜렷하지 않은 것으로 조사되었다. 한편 이미 개인 의원이나 집에서 약물 이상 반응에 대한 관찰과 처치가 이루어져 진단 및 상담을 위해 외래를 방문하였던, 즉 외래에서 진단하게 된 약물 이상 반응을 보인 환자의 경우는 11명(15%)에서 중증 약물 이상 반응이 확인되었고, 증상 유발 당시 응급실을 경유하여 입원을 하게 되었던 환자 중에서는 14명(50%)에서 중증 약물 이상 반응을 보였다 (Table 2).

Table 5. Clinical symptom of patients with ADR

Clinical Symptoms	No. of patients(%)
Skin rash	86(87)
Itching sensation	37(37)
Angioedema	8(8)
Anaphylaxis	3(3)
Dyspnea	3(3)
Scalded skin lesion	3(3)
Chest tightness	2(2)
Fever	1(1)
Hepatitis	1(1)
Tremor	1(1)

ADR: adverse drug reaction

D. 약물 유발 검사

약물 이상 반응을 보였던 99명중 16명의 환자를 상대로 약물 유발 검사를 시행하였다. 약물 유발 검사를 시행한 환자 중 남아가 13명

(81%), 여아가 3명(19%)이었고, 이들의 중앙 연령은 9.1세(1-15세)였다. 이들에서 관찰된 약물 이상 반응의 임상 양상은 피부 발진이 15명(93%)으로 가장 많았고, 혈관 부종이 2명(13%), 아나필락시스가 2명(13%)의 환자에게서 나타났다. 검사를 시행한 환자중 8명(50%)의 환자에서 약물 유발 검사를 시행하기 전에 검사시 약물의 이상 반응 정도를 예측하기 위하여 가능성 있는 항생제들에 대하여 피부반응 검사를 시행하였다 (Table 6).

검사 결과 양성 반응을 보인 약물로는 NSAID가 6명(38%), 아세트아미노펜이 5명(31%), 페니실린계 항생제가 3명(19%), 세팔로스포린계 항생제가 2명(13%), 코트리목사졸, 마크로라이드계 항생제, 락토우스가 각각 1명(6%)으로 나타났다. 또한 병력에 의해 의심되었던 약물과 약물 유발 시험 결과와의 일치율은, NSAID가 8명의 환자에서 약물 유발 검사를 시행하여 4명(50%)에서 양성 반응을 보였고, 아세트아미노펜이 11명중 5명(45%), 페니실린계 항생제가 10명중 3명(30%), 세팔로스포린계 항생제가 11명중 2명(18%), 마크로라이드계 항생제가 8명중 1명(12%)에서 양성 반응을 보였으며, 이외 코트리목사졸이 2명중 1명, 락토우스는 1명 시행하여 양성 반응을 보였다.

항생제 피부 반응 검사에서 양성 반응을 보인 약물에 대하여 약물 유발 검사에서도 양성 반응을 보인 환자는 3명(patient No. 5, 6, 12)이었으며, 항생제 피부 반응 검사에서 음성 반응을 보였으나 약물 유발 검사에서는 양성 반응을 보인 환자는 2명(patient No. 8, 11)이었다.

약물 유발 검사 시행시 양성 소견으로 나타난 임상 양상은 피부 발진이 16명중 11명(68%), 안면 부종 2명(18%), 가려움증 2명(18%)에서 보였으며, 이외 어지러움, 저혈압, 호흡 곤란, 구토를 동반한 복통이 각각 1명에서 나타났다.

Table 6. Characteristics of patients

UPN	Age	Sex	Clinical reaction	Skin test		oral challenge test		clinical reaction
				drug tested	positive result	drug tested	positive result	
1	7	M	Skin rash	None		AAP, NSAID,	AAP, NSAID,	Skin rash, Dizziness,
2	3	M	Angioedema	None		Lactobacillus, NSAID, Inosiplex, AAP	AAP	Facial swelling, Eyelid and Penile swelling, Skin rash
3	13	M	Skin rash	None		Cefaclor, Prnicillin, Lactobacillus, AAP	AAP	Skin rash, Itching sensation
4	5	M	Skin rash	None		Pseudoepedrine, Phloroglucinol		Skin rash
5	6	F	Skin rash	Augmentin, Madocef, Vancomycin, Tienam	Augmentin, Vancomycin	Cefaclor, Macrolid, NSAID, Cefaclor	Cefaclor	Skin rash
6	10	M	Skin rash	Cetam, Madocef, Unasyn, Klaricid, Augmentin, Neosin	Klaricid	Streptokinase, Penicillin	Penicillin	Skin rash, Hypotension
7	14	F	Skin rash	None		NSAID, AAP	NSAID, AAP	Skin rash
8	12	M	Skin rash	Unasyn, Augmentin, Fulligram	(-)	NSAID, Augmentin, Seprin, Cefzil	Augmentin, Seprin	Skin rash
9	15	M	Angioedema	Cetam, Madocef, Triaxone	Klaricid	AAP, NSAID,	(-)	(-)
10	13	M	Skin rash	Cefterazine, Madocef, Unasyn, Klaricid, Augmentin		Augmentin, Rulid, Banan, Phenylephrine, Pseudoepedrine	NSAID	Skin rash, Dyspnea
11	6	F	Skin rash	Cefamandol, Ceftriaxone, Ubacillin, Augmentin	(-)	Cefaclor, AAP, NSAID	Cefaclor	Skin rash,
12	11	M	Skin rash	Phebrex, Unasyn, Augmentin	Augmentin	AAP, Cefaclor		Skin rash, Itching sensation
13	1	M	Anaphylaxis	Traixone, Ceperatam, Klaricid, None		AAP, Yucla, Streptokinase, Rulid, Cefaclor, Seprin, Bana	Amoxicillin	Skin rash, Vomiting
14	13	M	Anaphylaxis	None		NSAID, AAP, Lactose	NSAID, AAP, Lactose	Abdominal pain
15	6	M	Skin rash	Cetam, Madocef, Unasyn, Klaricid, Augmentin	Klaricid	Cefaclor, Augmentin, Rulid	(-)	(-)
16	11	M	Skin rash	Cetam, Akocin, Unasyn	(-)	AAP, NSAID, Rulid, Atock, Ebicos, Penitramin	(-)	(-)
UPN:	Unique patient number							
AAP:	Acetaminophen							
NSAID:	Non-steroidal antiinflammatory drug							

IV. 고 찰

약물 이상 반응은 외부로부터 투여된 약물에 의한 체내의 원하지 않는 모든 반응을 말한다. 약물 이상 반응은 입원이나 외래 환자 모두에서 많이 접할 수 있으며, 그 빈도는 연구마다 다르지만 4.37%에서 16.78%로 다양하게 나타나고 있다(Piero 등, 2001). Lazarou 등은 그들이 시행한 전향적 연구를 통하여 입원환자의 15.1%가 재원기간 동안에 약물 이상 반응을 경험하였으며, 그 중 6.7%가 중증 약물 이상 반응을 보였다고 발표하였다(Lazarou 등, 1998). 또 Gandhi 등은 일차 진료 기관에서 4주간 시행한 전향적인 코호트 연구를 통하여 25%의 환자에서 약물 이상 반응이 나타났으며, 이중 13%가 중증도 약물 이상 반응을 보였다고 하였다(Gandhi, 2003).

약물 이상 반응은 알려져 있는 약리학적 작용에 의해 일어나는 예측 가능한 약물 이상 반응과, 일반적인 약리학적 작용으로 설명되지 않는 예측 불가능한 약물 이상 반응으로 나누어진다. 이중 예측 불가능한 약물 이상 반응은 약의 대사나 분비 과정에 이상이 없음에도 적은 용량의 약물에도 이상 반응을 보이는 약물 과민성(drug intolerance), 약물의 대사나 분비 과정에 기질적으로 이상이 있어 나타나는 약물 특이체질(drug idiosyncrasy), IgE 매개성 약물 알레르기를 포함한 면역학적 반응에 의한 약물 알레르기(drug allergy), 비만세포로부터 분비한 물질에 의하여 나타나는 위알레르기성 반응(pseudoallergic reaction)으로 나누어진다. 본 연구에서는 약물 이상 반응을 보인 환자들의 나이, 성별, 임상양상, 원인약물들에 대하여 분석하였으며, 이들 중 약물 알레르기가 의심되는 환아에 대하여 약물 유발 검사를 시행하였다.

약물 알레르기는 여러 기관에 다양한 증상으로 나타날 수 있으며,

이중 피부 반응은 약물 알레르기에서 가장 많이 찾아볼 수 있는 증상이다(Table 7)(David 등, 2010; Alissa 등 2007). 본 연구에서도 약물 이상 반응을 보인 환자 중 87%에서 피부 병변으로 증상이 나타났으며, 약물 알레르기 진단을 위하여 약물 유발 검사를 시행한 16명의 환자 중 15명(93%)에서 피부 병변으로 그 증상이 나타났다. 하지만 피부 이외에 다른 기관을 침범하는 경우도 많으며, 피부 병변이 다양한 양상으로 나타나기 때문에 피부병변 자체가 진단이나 치료 방법 결정에 도움이 되지 않는 다(McKenna와 Leiferman, 2004). 약물 알레르기를 진단하는데 중요한 요소는 의심약물, 약물 복용 후 증상 발현 시간, 동일 약물에 대한 이전 복용 여부 및 이상 반응 여부 등의 병력 청취이다. 또 피부 병변뿐만 아니라 다른 여러 증상들이 동반 될 수 있으므로 만성 두드러기 이외에 불안장애, 천식, 성대 기능 부전, 특발성 아나필락시스들의 병력이 있는지도 진단에 중요한 단서로 작용한다.

Table 7. Heterogeneity of drug – induced allergic reactions

Organ -specific reaction	Clinical features	Examples of causative agents
Cutaneous		
Exanthems	Diffuse fine macules and papules. Evolve over days after drug initiation, Delayed-type hypersensitivity	Allopurinol, aminopenicillins, cephalosporins, antiepileptic agents, and antibacterial sulfonamides
Urticaria, Angioedema	Onset within minutes of drug initiation, Potential for anaphylaxis, Often IGE mediated	IgE mediated: β-lactam antibiotics, Bradykinin mediated ACE-I
Fixed drug eruption	Hyperpigmented plaques, Recur at same skin or mucosal site	Tetracycline, NSAIDs, and carbamazepine
Pustules	Acneiform, Acute generalized eczematous pustulosis	Acneiform: corticosteroids, sirilimus, ACEP, antibiotics, CCB
Bullous	Tense blisters, Flaccid blisters	Furosemide, vancomycin, Captopril, penicillamine
SJS	Fever, erosive stomatitis, ocular involvement, purpura macules on face and trunk with <10% epidermal detachment	Antibacterial sulfonamides, anticonvulsants, oxycam, NSAIDs, and allopurinol
TEN	Similar features as SJS but >30% epidermal detachment, Mortality as high as 50%	Same as SJS
Cutaneous lupus	Erythematous/scaly plaques in photodistribution	Hydrochlorothiazide, calcium-channel blockers, ACE-I
Hematologic	Hemolytic anemia, thrombocytopenia, granulocytopenia	Penicillin, quinine, sulfonamides
Hepatic	Hepatitis, cholestatic/ jaundice	Para-aminosalicylic acid, sulfonamides, phenothiazines
Pulmonary	Pneumonitis, fibrosis	Nitrofurantoin, bleomycin, methotrexate
Renal	Interstitial nephritis, membranous glomerulonephritis	Penicillin, sulfonamides, gold, penicillamine, allopurinol
Multioorgan reactions		
Anaphylaxis	Urticaria/angioedema, bronchospasm, gastrointestinal symptoms, hypotension, IGE- and non-IGE-dependent reactions	β-Lactam antibiotics
DRESS	Cutaneous eruption, fever, eosinophilia, hepatic dysfunction, lymphadenopathy	Anticonvulsants, sulfonamides, minocycline, allopurinol
Serum sickness	Urticaria, arthralgias, fever	Heterologous antibodies, infliximab
SLE	Arthralgias, myalgias, fever, malaise	Hydralazine, procainamide, isoniazid
Vasculitis	Cutaneous or visceral vasculitis	Hydralazine, penicillamine, propylthiouracil

SJS: Stevens – Johnson syndrome
 TEN: Toxic epidermal necrolysis
 DRESS: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
 ACE-I: Angiotensin – converting enzyme inhibitor
 ACEP: Acute generalized eczematous pustulosis
 NSAID: non – steroidal anti – inflammatory drug
 CCB: Calcium channel blocker

기본적인 혈액 검사 또한 환자의 상태를 파악하는데 병력 청취나 이학적 검사 만큼 중요한 역할을 한다. 그러나 약물로 인한 알레르기 반응시 반드시 호산구 증가증이 나타나지는 않기 때문에 이는 약물 알레르기 여부를 판단하는데 도움이 되지 않는다. 약물 알레르기로 인한 아나필락시스가 의심되는 경우에는 0.5-2시간 이내에 혈청 내 총 트립타아제 (tryptase)양을 측정하거나, 24시간 소변을 모아 히스타민(histamine)양을 정량적으로 분석하는 것이 도움이 될 수 있다(Schwartz, 2006).

특정 약물에 대하여, 약물 알레르기가 의심되는 경우 약물 알레르기의 진단 및 대체 약물을 찾기 위하여 약물 유발 검사를 시행하게 된다. 검사는 적은 용량부터 증량하면서 단계적으로 진행되며, 스티븐 존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)이나 독성표피용해(toxic epidermal necrolysis), 간염, 용혈성 빈혈같은 심각한 약물 이상 반응이 있었던 경우에는 시행하지 않아야 한다(David, 2010). 본 연구에서는 대부분의 환자에서 적정 용량의 25%부터 100%까지 단계적으로 증량 하면서 검사를 시행하였으며, 항생제에 대한 약물 알레르기가 의심되는 경우에는 피부 반응 검사를 시행한 후 검사를 시행하였다.

항생제에 대한 알레르기를 진단할 때는 환자의 병력 평가가 중요한 단서가 된다(Gruchalla, 2000). 만약 항생제 투여 후 한시간 이내에 피부 발진등의 다른 약물 이상 반응 증상이 보인다면 항생제가 원인 약물이라고 추측할 수 있다(Gruchalla와 Pirmohamed, 1999).

이론적으로 항생제의 피부반응 검사는 IgE 매개성 이상 반응에 대한 검사이나, 대부분의 경우에 IgE 매개성 알레르기 반응과 IgE 비매개성 알레르기 반응을 구분하기는 불가능하다(Arnon와 Ronit, 2007; Thethi와 Van, 2004). Solensky등은 그들의 연구에서 페니실린 피부반응 검사에서 양성인 환자 중 33%에서 뚜렷한 페니실린 알레르기 과거력이

없었다고 하였으며, Arnon등도 그들의 연구에서 페니실린 피부반응 검사 양성인 환자에서 60.9%에서 페니실린 투여 후 약물 이상 반응을 관찰할 수 없었고, 경구 약물 유발 검사 시행시 극고수의 환자에서만 정도의 반응을 보였다고 하였다((Solensky 등, 2000; Arnon와 Ronit, 2007). 본 연구에서는 약물 유발 검사를 시행한 환자 16명중 12명(75%)의 환자에서 양성 소견을 보였으나, 이는 환자의 과거력상 약물 알레르기의 가능성이 높은 환자를 선택하여 시행한 검사이므로, 약물 알레르기가 의심되어 내원한 전체 환자를 대상으로 시행한 약물 유발 검사의 양성률과는 차이가 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 또 피부 반응 검사에서는 음성 소견 보였으나 경구 유발 검사시 양성 소견은 보인 경우가 2례(patient No. 8, 12)있었다. 피부 반응 검사시 처음에는 음성이었다가 재 실시 했을 경우 양성 반응을 보이는 재감작이 되는 경우는 0-10% 가량으로 알려져 있다(Parker, 1991; Weiss와 Adkinson, 1988). 하지만 이러한 변화는 약물 유발 검사를 시행 했을 때 약물 이상 반응이 나타나는 빈도와는 관계가 없으며, 페니실린 알레르기가 의심되는 병력을 가진 환자에서 피부 반응 검사와 약물 유발 검사 결과 사이의 불일치는 설명하기 힘들다(David, 2010).

보통 피부 반응 검사에서 양성을 보이는 환자에서 약물의 투여는 금기로 여겨져 왔으나(Weiss와 Adkinson, 1988), 이전의 피부 반응 검사에서 양성을 보였다가 시간 경과 후 검사시 음성으로 변하는 경우가 있고, 이런 경우 약물 유발 검사시 정용량을 모두 복용시에도 약물 이상 반응을 보이지 않는 경우도 있었다(David와 Roland, 2010; Weiss와 Adkinson, 1988).

과거력상 특정 약물에 대하여 약물 이상을 보인 경우에서 그 약물 이상 반응이 정도의 이상 반응 이었다면, 그 특정 약물의 사용이 반드시

필요한 경우, 저용량부터 단계적인 약물 유발 검사를 시행하는 것이 치명적인 약물 이상 반응을 유발할 가능성은 매우 낮을 뿐만 아니라 약물 알레르기에 대한 정확한 진단에 도움이 될 것으로 생각된다. 하지만 이를 위해서는 우선적으로 여러 연구를 통하여 약물 유발검사의 안전한 프로토콜을 재정립 하는 것이 필요할 것으로 보인다.



V. 결 론

질병의 예방, 치료 및 연구를 목적으로 사용하는 약물이 원하지 않는 반응인 약물 이상 반응을 나타내기도 한다. 예측 불가능한 약물 이상 반응은 일반적으로 사용 용량과 관계 없고 개별 약물의 약리학적 기전과 관계없는 경우가 많으며 그 증상도 응급처치를 요하는 경우가 많아 주의가 필요하다.

2000년 1월부터 2009년 12월까지 10년동안 아주대학교병원 소아청소년과 내원한 환아 중 약물 이상 반응을 보였던 99명의 환자들의 원인 약물은 페니실린계 항생제가 18명(18%), 세팔로스포린계 항생제가 7명(7%), 마크로라이드계 항생제 3명(3%), NASID가 13명(13%), 아세트아미노펜이 8명(8%), 항경련제 12명(12%), 항암제 4명(4%), 진정제 1명(1%), 효소제 1명(1%)으로 추정되었다. 이들중 16명에서 원인 약물 진단을 위해 약물 유발 검사를 시행하였고, 검사 결과 양성 반응을 보인 약물로는 NSAID가 6명(38%), 아세트아미노펜이 5명(31%), 페니실린이 4명(25%), 세팔로스포린이 3명(19%), 코트리목사졸, 마크로라이드, 락투오스가 각각 1명이었다.

과거력상 특정 약물에 대하여 약물 이상을 보인 경우 저용량부터 단계적인 약물 유발 검사를 시행하는 것이 약물 알레르기에 대한 정확한 진단에 도움이 될 것으로 생각된다. 하지만 이를 위해서는 우선적으로 여러 연구를 통하여 약물 유발 검사의 안전한 프로토콜을 재정립 하는 것이 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Alissa R, Segal, Kevin MD, John L, Barrett Z. Cutaneous reaction to drug in children. *Pediatrics* 120: 1082-96, 2007
2. Arnon G, Ronit C. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 100: 37-43, 2007
3. David A, Khan J, Roland Solensky. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 22: 126-37, 2010
4. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 348: 1556-664, 2003
5. Gruchalla RS. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 356: 1505-11, 2000
6. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 83: 665-700, 1999
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective

- studies. *JAMA* 279: 1200-5, 1998
8. McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 24: 399-423, 2004
 9. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 140: 1001 - 6, 2004
 10. Parker PJ, Parrinello JT, Condemi JJ, Rosenfeld SI. Penicillin resensitization among hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol.* 88: 213 - 217, 1991
 11. Piero I, Imti C, Amanda C, Davide P, Chiara P, et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 52: 77-83, 2001
 12. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 26: 451-63, 2006
 13. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 162: 822-6,

2002

14. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test - .positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 85: 195 - 9, 2000
15. Thethi AK, Van Dellen RG. Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 24: 445-61, 2004
16. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 18:515-40, 1988



- ABSTRACT -

A Clinical Characteristics of Adverse Drug Reaction in Pediatrics

Hye-Ran Na

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Soo-Young Lee)

Purpose : The drugs used for prevention of disease, medical treatment and research sometimes show the undesired adverse drug reactions. These unexpected adverse drug reactions are typically not related with the used capacity nor with pharmacological mechanism of individual drug. Thus, attention should be paid because the symptoms require first aid.

Method : Of the infant patient who were outpatients or hospitalized in the department of Pediatrics of Ajou University Hospital for 10 years from January, 2000 to December, 2009. 99 patients who had shown adverse drug reactions were selected as subjects. And drug challenge test was performed for 16 patients to find out the drug cause and observed the result by age, gender, past illness, underlying

disease, symptom and estimated drug to analyze.

Result : It is estimated that the drug causes of 99 patients who had adverse drug reactions were antibiotics of penicillin type (18 patients, 18%), Cephalosporin (7 patients, 7%), Macrolides (3 patients, 3%), NSAID (13 patients, 13%), Acetaminophen (8 patients, 8%), Phenytoin (12 patients, 12%), Anti-cancer medicine (4 patients, 4%), Sedative (1 patient, 1%) and Antiflammatory (1 patient, 1%). For 16 patients among them, drug challenge test was performed. As a result, the drugs that have shown positive reaction were NSAID (6 patients, 38%), Acetaminophen (5 patients, 31%), Penicillin (4 patients, 25%), Cephalosporin (3 patients, 19%), Cotrimoxazole (1 patient, 6%), Macrolide (1 patient, 6%) and Lactose (1 patient, 6%).

Conclusion : In this study, we evaluated the common causes, severities, and clinical manifestations of ADRs in 99 Korean infants and children. And successfully performed oral drug provocation test in 16 patients. These result could provide an important guidance to diagnose and managing ADRs in Korea infants and children.

Key words : Drug adverse reaction, Drug challenge test