

CASE REPORT

알벤다졸의 예방적 투약에 의한 약물 유발 간 손상 1예

문상이, 백양현, 이성욱

동아대학교병원 소화기내과

Drug Induced Liver Injury by Prophylactic Administration of Albendazole

Sang Yi Moon, Yang Hyun Baek and Sung Wook Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Albendazole is used as a typical antiparasitic agent worldwide. The side effects of albendazole may include nausea, vomiting, abdominal pain, dizziness, headache, alopecia, and increased liver enzymes. Mild elevation of the liver enzyme has been reported in more than 10% of cases, but drug induced liver injury was reported to be very rare. A 30-year-old woman visited the Dong-A University Hospital with anorexia, nausea, jaundice, and elevated liver enzyme. For diagnosis, other acute hepatitis etiologies were excluded, but the prophylactic administration of albendazole was verified. This paper introduces a case of drug-induced liver injury through the prophylactic administration of albendazole. Physicians should be aware of severe liver injury as one of the side effects of albendazole. (**Korean J Gastroenterol 2019;73:360-364**)

Key Words: Albendazole; Drug induced liver injury

서 론

알벤다졸(albendazole)은 전 세계적으로 널리 사용되고 있는 대표적인 구충제로, 요충(*Enterobius vermicularis*), 회충(*Ascaris lumbricoides*), 편충(*Trichuris trichiura*), 아메리카 구충(*Necator americanus*) 등의 치료 약제로 쓰인다.¹ 생활 수준 및 위생 상태의 향상으로 인하여 대한민국의 기생충란 양성률은 1969년에 77.0%에서 1992년 0.2%로 감소하였으나, 증상 유무와 별개로 일부 사람들은 예방적으로 연 1회 알벤다졸을 복용하는 경우가 있다.^{2,3} 알벤다졸의 대표적인 부작용으로는 오심, 구토, 복통, 현기증, 두통, 가역적인 탈모증 및 간 수치의 상승 등이 있다. 정도의 간 수치 상승은 10% 이상으로 보고되어 있으나, 약물 유발 간 손상(drug induced liver injury)은 매우 드물다고 알려져 있다.¹ 저자들은 기생충 감염

의 진단 없이 예방적으로 알벤다졸 복용 후 생긴 약물 유발 간 손상을 진단하고 치료한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

에피소드 1

21세 여자 환자가 2주 전부터 생긴 전신 위약감 및 황달로 내원하였다. 6주 전에 타 병원에서 편도 절제술 시행 후, 경구 항생제(amoxicillin/clavulanate)를 2주간 투약하였고, 가족력 및 사회력은 특이 사항은 없었다. 또한, 3주 전에 기생충 감염의 증상과 진단 없이 예방적으로 약국에서 알벤다졸을 사서 복용하였다고 하며, 그 외 한약을 포함한 다른 약물 및 건강보조식품의 복용은 없다고 하였다. 혈압 110/70 mmHg, 맥

Received November 23, 2018. Revised February 7, 2019. Accepted February 8, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이성욱, 49201, 부산시 서구 대신공원로 26, 동아대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Sung Wook Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea. Tel: +82-51-240-5042, Fax: +82-51-242-5852, E-mail: sunglee@dau.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9243-8488>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

박 88회/분, 체온 36.4°C였고, 급성 병색 소견을 보였으며, 공막의 황달 및 우상복부에 경미한 압통이 관찰되었으나 피부 발진은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 5,550/mm³, 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 227,000/mm³였고, PT INR은 1.15로 정상 범위였다. 혈액 생화학 검사에서는 알부민 3.6 g/dL, 크레아티닌 0.3 mg/dL, CRP 0.25 mg/dL는 정상이었으나, ALP 388 U/L, GGT 86 U/L로 경미한 상승이 관찰되었고, AST 611 U/L, ALT 509 U/L, 총 빌리루빈 15.3 mg/dL, 직접 빌리루빈 9.9 mg/dL로 증가되어 있었다.

혈청 바이러스 표지자 검사에서 HBsAg 음성, anti-HBs 양성이고, IgM anti-HAV 및 anti-HCV는 음성이었다. 거대세포바이러스, Epstein-Barr virus 및 헤르페스바이러스에 대한 면역 혈청 검사에서 IgM 항체는 모두 음성이고, IgG 항체는 모두 양성으로 급성 바이러스성 감염은 배제하였다. 자가면역 간염 검사에서 항핵항체, 항平滑근항체 및 항-LKM 항체는 모두 음성이었다. 단순 흉부 및 복부 촬영에는 특이 소견을 보이지 않았고, 간 수치 상승에 대한 원인 감별을 위하여 시행한 복부 전산화단층촬영에서 간은 정상 소견이었고,

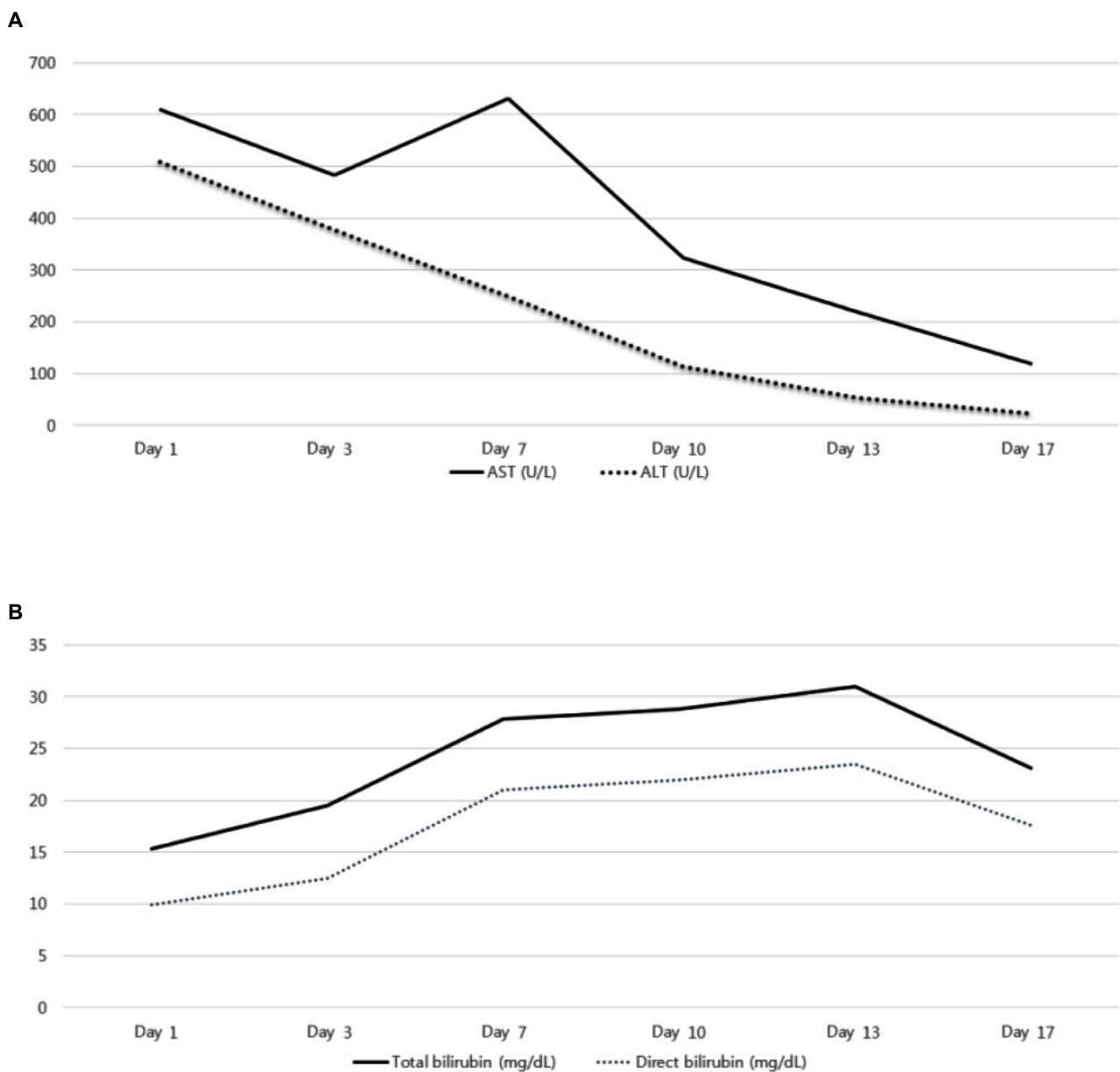


Fig. 1. Change in the laboratory findings while in episode 1. (A) Aminotransferase. (B) Total/direct bilirubin. AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

쓸개, 담도 및 췌장에도 특이 소견은 없었다.

본 환자는 급성 간염의 주요 원인이 배제되어, 병원에 오기 전 복용하였던 약물에 의한 약물 유발 간 손상이 의심되었다. Amoxicillin/clavulanate는 전 세계적으로 가장 빈번하게 약물 유발 간 손상을 일으키는 원인으로 보고된 약물이므로,⁴ amoxicillin/clavulanate에 의한 약물 유발 간 손상으로 추정 진단을 내린 후 수액 요법을 포함한 대증 요법을 실시하였다. 2주간 치료 후 증상 및 간 수치의 호전 추세를 확인 후 퇴원하였고, 외래 추적 검사에서 간 수치 정상화를 확인한 후 A형 간염 예방 접종 후 추적 관찰이 종료되었다(Fig. 1).

에피소드 2

에피소드 1 이후 8년 뒤 상기 환자가 일주일 전부터 생긴 오심, 피로감, 황달로 병원을 방문하였다. 지난 증례 이후 다른 질병의 치료력은 없었다. 단, 이번에도 예방적으로 약국에서 알벤다졸을 사서 복용하였다고 하였고, 그 외 다른 약물 복용은 없다고 하였다. 내원 시 혈압 100/60 mmHg, 맥박 65회/분, 체온 36.5℃였고 급성 병색 소견을 보였으며, 공막 황달 소견은 관찰되었으나 피부 발진은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 4,240/mm³ (중성구 57%, 림프구 30%, 단핵구 10%, 호산구 1%), 혈색소 13.9 g/dL, 혈소판 305,000/mm³였

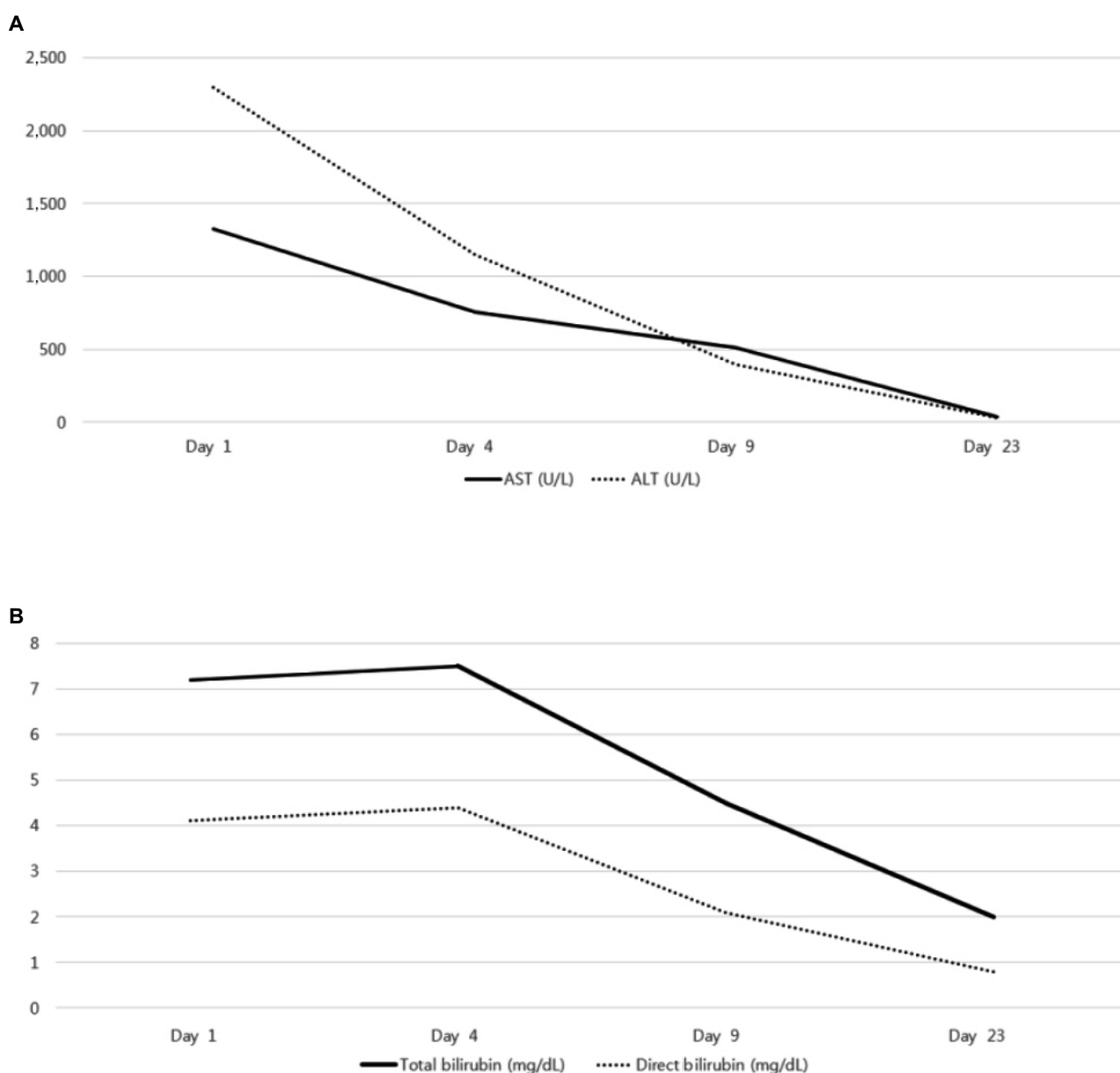


Fig. 2. Change in the laboratory findings while in episode 2. (A) Aminotransferase. (B) Total/direct bilirubin. AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

고, 혈액 생화학 검사에서는 알부민 4.1 g/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, CRP 0.21 mg/dL는 정상 수치였으나, ALP 162 U/L, GGT 129 U/L로 경미한 상승이 관찰되었고, AST 1,623 U/L, ALT 2,296 U/L, 총 빌리루빈 7.2 mg/dL, 직접 빌리루빈 4.1 mg/dL로 증가되어 있었다. PT INR 1.39로 경미한 상승이 관찰되었다.

혈청 바이러스 표지자는 모두 음성이었고, 단순 흉부 및 복부 촬영에서 특이 소견은 보이지 않았다. 간 수치 상승에 대한 원인 감별을 위하여 시행한 복부 초음파에서 간 크기 및 간실질의 에코상은 정상 소견이었고 쓸개, 담도 및 췌장에도 특이 소견은 없었다.

알벤다졸과 간 손상의 상관관계를 평가하기 위하여 Russel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) scale^{5,6}을 적용하였다. R 상수([ALT 값/ALT 정상 상한치]/[ALP 값/ALP 정상 상한치])는 48로 간세포형(R 상수 ≥ 5) 산정 기준에 따라 적용하였다. 증상 발현 2주 전에 약물 복용을 하였고(2점), 약물 투여 종료부터 30일 이내에 호전을 보였으며(2점), 위험인자가 없고(0점), 동반 투여 약물이 없었으며(0점), 바이러스성 간염이나 담도 폐쇄, 알코올성 간염, 허혈 간 손상의 가능성이 없으며(2점), 약물의 간독성에 대하여 알려진 약물(2점)로 점수가 계산되었다. 재투여에 대한 반응 항목의 경우는 8년 전 약인 간 손상의 원인 또한 알벤다졸에 의한 것이라 한다면 3점으로, 총 11점에 해당하여 약인 간 손상의 확정적(definitive) 상태로 진단할 수 있었다.

알벤다졸에 의한 약물 유발 간 손상으로 진단을 내린 후 수액 요법을 포함한 대증 요법을 실시하였다. 입원 9일째 증상 및 간 수치의 호전 추세를 확인 후 퇴원하였고, 외래 추적 검사에서 간 수치의 정상화를 확인한 후 현재 외래 추적 관찰 중이다(Fig. 2).

고 찰

약물 유발 간 손상은 상용약(prescriptional and over-the-counter drugs)을 복용한 후 간 손상이 발생하는 경우를 말하며, 간 손상은 혈청 ALT 혹은 직접 빌리루빈이 정상의 2배 이상 상승하거나 또는 혈청 AST, 혈청 ALP, 총 빌리루빈이 동반 상승 소견을 보이고 그중 하나가 정상의 2배 이상 상승할 때로 정의한다.^{5,7} 약물 유발 간 손상은 급성 간염으로 입원하는 환자의 10%를 차지하는 비교적 흔한 질환으로⁸ 1,000개 이상의 약물 및 건강보조식품이 일으킬 수 있다고 보고되어 있고⁹ 모든 약물 부작용의 10%를 차지한다고 한다.¹⁰ 약물 유발 간 손상의 원인 약물로는 amoxicillin/clavulanate와 acetaminophen이 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.¹¹ 하지만 국내에서 발생하는 약물 유발 간 손상의 경우에는 한약이

40.2%로 가장 많이 차지하고 있어,⁵ 통상적으로 급성 간염의 평가 시에 알코올 섭취력, 혈청 바이러스 검사 이후 한약과 민간요법에 대하여 집중적으로 병력 청취를 하게 된다. 그로 인하여 실제 진료 환경에서는 확률이 매우 낮거나, 보고가 없는 약물에 의한 간 손상은 놓치는 경우가 많다.

본 증례는 바이러스성 간염이나 담도 폐쇄, 알코올성 간염 등의 간 손상의 다른 원인을 배제한 상태에서 약인 간 손상을 일으킬 수 있다고 보고된 알벤다졸 복용력을 통하여 약인 간 손상을 진단하였다. 본 증례의 환자는 증상 발현 시점과 약물 복용력의 상관관계가 명확하였고, 대증 치료를 시행한 후 증상 및 간 수치의 빠른 호전을 보였기에 다른 간 손상의 원인을 임상적으로 배제가 가능하였다. 하지만 약물 복용력이 불명확하거나, 복용 약물이 약인 간 손상의 원인으로 알려져 있지 않는 약물이거나, 임상적으로 만성 간질환의 증거가 있거나, 급성 간부전으로 이행 가능성을 보일 시 명확한 간 손상의 원인 감별을 위하여 간 조직 검사가 필요하다.¹²

약물 유발 간 손상의 간독성 기전을 내재적 간독성(intrinsic hepatotoxicity)과 특이 약물 간독성(idiosyncratic hepatotoxicity)으로 구분할 수 있다.¹³ 내재적 간독성은 용량에 비례하여 생기므로 예측 가능하며 재현 가능한 반면, 특이 약물 간독성은 용량과 관계없이 발생하여 예측이 불가능하며 상대적으로 노출 후 긴 시간(~6개월) 이후에도 발생할 수 있으므로 주의를 요한다. 본 증례는 알벤다졸을 한 알(400 mg)을 1회 복용 후 생긴 약물 유발 간독성으로 특이 약물 간독성의 기전으로 추정된다. 특히, 약물 유발 간 손상의 예후 예측에 사용되는 Hy's law에 따르면, 본 증례는 담도 폐쇄가 없으면서 총 빌리루빈이 7.2 mg/dL로 정상 상한치의 2배 이상이며, 혈청 ALT 2,296 U/L로 정상 상한치의 3배이므로 Hy's law에 부합된다. 이 경우 사망률이 10%에 이른다고 보고되어 있다.¹⁴

저자들은 알벤다졸에 의한 약물 유발 간 손상의 증례보고에 대하여 PubMed를 이용하여 검색하였다. 2008년도에 첫 증례보고 이후 총 11건의 보고가 있었고, 그중 3개의 증례보고가 본 증례와 유사하게 수년의 시간 간격을 두고 반복적인 간 손상이 있었다.¹⁵⁻¹⁷ 우리나라의 증례보고에 대하여 KoreaMed를 이용하여 검색한 결과에도 1개의 증례보고가 본 증례와 유사하게 3년의 시간 간격을 두고 두 차례의 반복적인 간 손상을 보고하였다.¹⁸ 간 손상의 원인을 감별 진단하는 과정에 문진을 통하여 6개월 내에 복용한 모든 약물에 대한 확인이 필요하며, 본 증례의 알벤다졸과 같이 약물 유발 간 손상의 가능성이 높지 않은 약물이더라도 심각한 간 손상을 일으킬 수 있다는 점을 알아야 하겠다.

우리나라는 1966년 기생충 질환 예방법이 법률로 반포된 후 국가적 차원에서 집단 관리를 시작하여, 간흡충과 요충을 제외한 모든 기생충 감염이 급감하여 더 이상 공중보건학적

문제로 남아 있지 않게 되었다.² 대한민국의 1995년 기생충란 양성률이 0.2%로, 장내 선충 양성률이 1% 미만인 상황이며,^{2,3} 더 이상 인분을 비료로 사용하지 않아 토양매개 선충의 생활환이 진행되지 않는다. 수십 마리 이상의 충체가 감염되기 전에는 증상도 거의 없기 때문에 감염이 의심될 때 의료가 관을 방문하여 검사를 받고, 충란 양성이 나올 때 처방을 받아 복용하는 것이 낫다는 것이 전문가의 의견이다.¹⁹ 그러나 비의료인에 의하여 인터넷을 포함한 다양한 정보지에서 알벤다졸 등의 구충제를 연 1회 예방적으로 복용해야 한다고 광고하고 있어, 그에 대한 잘못된 정보를 바로잡는 적절한 교육과 홍보가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Albendazole. [Internet]. Seoul: Korea Pharmaceutical Information Center; c2018 [cited 2018 Sep 12]. Available from: <http://www.health.kr/>
2. Lee SH. Transition of parasitic diseases in Korea. *J Korean Med Assoc* 2007;50:937-945.
3. Huh S. Chemotherapeutic drugs for common parasitic diseases in Korea. *J Korean Med Assoc* 2013;56:513-522.
4. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1135-1151.
5. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-276.
6. Kim DJ. The assessment of toxic liver injury. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:5-14.
7. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-739.
8. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000; 4:73-96, vi.
9. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37: 3-17.
10. Lewis JH. Drug-induced liver injury throughout the drug development life cycle: where we have been, where we are now, and where we are headed. Perspectives of a clinical hepatologist. *Pharm Med* 2013;27:165-191.
11. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364-1372.
12. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.
13. Pugh AJ, Barve AJ, Falkner K, Patel M, McClain CJ. Drug-induced hepatotoxicity or drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2009;13:277-294.
14. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
15. Choi GY, Yang HW, Cho SH, et al. Acute drug-induced hepatitis caused by albendazole. *J Korean Med Sci* 2008;23:903-905.
16. Bilgic Y, Yilmaz C, Cagin YF, Atayan Y, Karadag N, Harputluoglu MMM. Albendazole induced recurrent acute toxic hepatitis: a case report. *Acta Gastroenterol Belg* 2017;80:309-311.
17. Shah C, Mahapatra A, Shukla A, Bhatia S. Recurrent acute hepatitis caused by albendazole. *Trop Gastroenterol* 2013;34: 38-39.
18. Kim MK, Park HW, Kim WJ, et al. A case of acute drug-induced hepatotoxicity after albendazole treatment. *Korean J Med* 2008;75:564-568.
19. Huh S. Is it necessary to take anthelmintics every year in Korea? *J Korean Med Assoc* 2018;61:198-204.