

# 약물 아나필락시스: 의약품부작용보고원시자료 분석 연구

김수정, 박한기

경북대학교 의과대학 경북대학교병원 내과

## Drug-induced anaphylaxis: Analysis of the Pharmacovigilance Database

Sujeong Kim, Han-Ki Park


Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea

아나필락시스는 급격하게 발생하는 전신적인 과민반응으로 인해 생명을 위협할 수 있는 심각한 반응으로 정의된다. 약물은 음식물, 곤충독과 함께 아나필락시스를 유발시키는 주요 원인 중의 하나로 성인에서는 가장 흔한 아나필락시스의 원인으로 알려져 있다. 국내 15개의 3차 의료기관에서 아나필락시스로 진단받은 16세 이상의 환자들을 대상으로 한 조사에서도 약물이 전체의 46.6%로 가장 높은 비율을 차지했다.<sup>1</sup> 또한, 약물은 아나필락시스로 인한 입원 및 입원일 연장에 영향을 미치는 주요 위험 인자였으며, 사망 사례의 가장 흔한 원인으로 보고되었다.<sup>1,2</sup>

약물에 의한 아나필락시스의 진단은 환자의 임상 정보를 바탕으로 시간적 인과성이 인정되고 다른 이유로 설명되지 않는 경우에 필요 시 피부반응시험 및 약물유발시험 등의 추가 검사를 통해 이루어진다. 따라서, 의료기관을 방문한 환자들의 의무기록조사를 통한 연구 결과가 많이 보고되어 왔다. 국내 단일 3차 의료기관에서 2000년부터 2006년까지 시행된 조사에서는 요오드화 조영제(41.7%)가 가장 흔한 원인 약제였고, 다음으로 비스테로이드성항염증제(22.9%), 항생제(16.7%)의 순으로 나타났다.<sup>3</sup> 같은 기관에서 2009년부터 2013년까지 원내에서 발생한 약물유발아나필락시스 사례만을 분석하였을 때는 조금 다른 결과를 보였는데, 항암제(42%)가 가장 흔한 원인으로 나타났고, 뒤이어 조영제(32%), 항생제(20%), 신경근차단제(9%) 순으로 보고되었다.<sup>4</sup> 이는 동일한 기관이라도 조사 시기와 대상자 범위에 따라 약제 사용의 패턴이 달라지므로 원인 약제의 차이가 나타난 것으로 추정할 수 있다. 2007년에서 2011년까지 전국 단위의 다기관 의무기록 분석 연구에서는, 전체 827명의 대상자 중 비스테로이드성항염증제(28.5%)가 가장 높

은 비율을 차지하였고, 요오드화 조영제(25.9%) 및 항생제(22.5%)가 그 다음으로 많이 보고되었다.<sup>1</sup>

그러나, 이러한 일부 3차 병원 중심의 연구를 통해서만 일반 인구에서 발생하는 약물 아나필락시스의 특성을 정확히 이해하기 어렵고, 특히 드물게 발생하는 약물에 의한 경우 제한된 대상자 수로 인해 파악이 어려울 수 있다. 반면, 전국의 지역의약품안전센터 및 병·의원, 약국, 소비자 및 제약회사로부터 수집 및 보고되는 의약품 부작용보고원시자료는 좀 더 일반 인구에서의 실제적인 발생 양상이 반영될 수 있으며, 수집된 자료는 대부분 의사, 약사, 간호사 등 전문가의 검토 과정을 통해 의약품과의 인과관계를 규명하므로 비교적 신뢰할 만한 자료라고 할 수 있다. 그에 따라 국가적인 약물감시데이터를 활용한 연구가 여러 나라에서 다양한 약제에 대해 이루어져 왔다. 포르투갈 약물감시시스템에 보고된 2000년부터 10년간의 전체적인 약물 아나필락시스 사례분석에 의하면, 전체 보고 건의 증가 추세와 함께 아나필락시스의 보고도 점차적으로 증가되었으나 전체 보고에서 차지하는 비율은 5%~7%로 큰 변동이 없었다. 원인 약제는 항생제(17%)와 비스테로이드성항염증제 및 아세트아미노펜 제제(13%)가 가장 흔했고, 항암제와 면역조절제가 그 다음으로 보고되었다.<sup>5</sup> 중국의 10년간 약물감시데이터에서는 전체 약물이상반응의 12.6%가 아나필락시스 사례로 보고되었으며, 이들 중 3.3%가 아나필락시스와 연관해 사망하였다. 항생제가 39.3%로 가장 흔한 원인이었으나 홍미롭게도 한약(11.9%)이 조영제(11.9%)와 함께 그 다음으로 주요한 원인을 차지하였다. 이는 중국문화에서 흔히 사용되는 한약도 아나필락시스를 일으키는 주요 원인 약제의 하나임을 시사한다.<sup>6</sup> 최근 베트남에서도 7년간의 국가적인 약

Correspondence to: Sujeong Kim  <https://orcid.org/0000-0002-2494-9216>  
Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea  
Tel: +82-53-200-6570, Fax: +82-53-426-2046, E-mail: sjk@knu.ac.kr  
Received: November 29, 2019 Revised: December 22, 2019 Accepted: December 23, 2019

© 2020 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

물감시데이터 분석 결과를 발표하였는데 항생제가 68%로 원인 약제의 대부분을 차지하였고, 비스테로이드성항염증제, 혈액제제 및 관류용액이 각각 4.6%와 4.1%로 다음을 차지하였다.<sup>7</sup> 항생제가 주요 원인인 것은 다른 나라의 데이터와 일치하였으나 절반이 넘는 높은 비율을 보인 것은 과다한 항생제 사용과 함께 많은 항생제를 비처방 약물로 사용 가능한 것과 연관되었을 것으로 분석하였다. 이와 같이 항생제, 비스테로이드성항염증제와 같이 아나필락시스의 주요 원인 약물이 공통적인 특성도 볼 수 있으나, 각국의 특수한 환경 및 약제사용 패턴에 따라 독특한 결과를 확인할 수 있다.

국내에서는 그 동안 의약품부작용보고원시자료를 이용한 특정 약제에 의한 이상반응에 관한 연구는 종종 보고되었지만, 약물 아나필락시스의 전체적인 분석은 시행된 적이 없었다. 이번 호에 게재된 Cho 등<sup>8</sup>의 약물 아나필락시스 사례 분석연구가 그 첫 번째로 2008년부터 2017년까지 10년간의 자료 분석을 통해 우리나라 약물 아나필락시스의 주요 원인 약물과 임상적 특성을 파악하고 국내외 허가사항 반영 여부를 확인하였다. 분석 결과에 따르면, 인과성 평가에서 가능성 있음 이상으로 평가된 6,212개의 약제 중에서 항생제(27.4%)가 가장 많이 보고되었고, 비스테로이드성항염증제 및 아스피린(18.5%)이 다음으로 흔했으며, 조영제(10.8%), 항암제(8.5%), H<sub>2</sub> 수용체 길항제(5.4%)의 순을 보였다. 원인 약제 계열별이 아닌 개별 약제 성분에 따라 분류하였을 때에는 cefaclor (8.5%) 다음으로 ranitidine (4%)이 두 번째로 흔한 약제로 diclofenac (3.7%)과 요오드화 조영제인 iopromide (3.4%)보다도 높은 순위를 보였다. Ranitidine에 의한 아나필락시스 발생률은 1981년에서 1993년까지의 전 세계적인 이상반응 자발보고 데이터베이스 기반 연구에서 백만 명 중 0.86건으로 보고된 적이 있으나, 2010년에서 2012년 사이의 국내 의약품부작용보고데이터를 통해 유추한 발생률은 백만 명 중에 3건 정도로 이전 보고에 비해 3.6배 높은 수준을 보였다.<sup>9</sup> 이는 ranitidine의 사용량이 점차 늘면서 해당 약제에 대한 감작률과 과민반응 발생률이 실제 증가했을 가능성이 있을 것으로 보인다. 그러나, 최근 ranitidine 성분 원료의약품에 발암물질이 관리기준을 초과해 검출된 이슈로 인해 국내에서는 라니티딘의 처방 및 조제가 완전 금지되어 향후 아나필락시스의 발생률에도 영향을 미칠 것으로 예상된다.

그러나 의약품부작용 자발보고 데이터는 심각한 이상반응에서 경증에 비해 과소보고율이 낮다는 일부 연구가 있지만 치명적인 반응을 포함한 경우에도 여전히 과소보고에 대한 문제는 계속 제기되어왔다. 또한, 약제의 종류, 지역, 보고원 및 의료기관 종류에 따라서도 기본적인 보고율의 차이 및 선택적이거나 편중된 보고가 이루어질 가능성이 있고, 정보의 질에서도 차이가 있다. 의료정보 빅데이터 기반 임상데이터웨어하우스(clinical data warehouse, CDW)와 같은 새로운 정보검색 시스템을 활용한 능동적인 모니터

링은 자발보고 위주의 약물감시데이터를 보완하여 추가적인 사례 발굴에 도움을 줄 수 있다. 한 보고에 의하면, 단일기관에서 1년간 약물 아나필락시스 쇼크로 입원한 사례를 조사한 결과 약물감시 데이터베이스를 통해 17건이 보고되었으나 CDW를 이용한 분석에서는 총 59건이 확인되었고 이를 통해 자발보고에서 알 수 없었던 41건의 사례를 추가로 발견할 수 있었다.<sup>10</sup>

의약품부작용보고원시자료 기반 데이터 및 추가적인 데이터 소스를 활용하여 아나필락시스와 같은 심각한 약물이상반응을 발굴하고 연구하는 것은 결국 보다 더 안전한 약물 사용에 기여하는 데에 의의가 있다. Cho 등<sup>8</sup>의 연구를 통해 약물 아나필락시스 발생 위험이 있는 약제로 국외 허가사항에는 반영되어 있으나 국내 허가사항에는 언급이 없는 약 성분이 상당 부분 있음을 확인할 수 있었다. 의약품 사용의 안전성을 향상시키기 위해서는 이상반응의 발생에 대한 감시와 심각한 이상반응 발생의 가능성이 있는 약물에 대해 적극적인 검토 및 집중 모니터링을 강화하고, 허가사항 반영으로 이어질 수 있는 지속적인 노력이 필요하다.

## REFERENCES

1. Ye YM, Kim MK, Kang HR, Kim TB, Sohn SW, Koh YI, et al. Predictors of the severity and serious outcomes of anaphylaxis in Korean adults: a multicenter retrospective case study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7:22-9.
2. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434-42.
3. Yang MS, Lee SH, Kim TW, Kwon JW, Lee SM, Kim SH, et al. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:31-6.
4. Park HK, Kang MG, Yang MS, Jung JW, Cho SH, Kang HR. Epidemiology of drug-induced anaphylaxis in a tertiary hospital in Korea. *Allergol Int* 2017;66:557-62.
5. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polónia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:673-81.
6. Zhao Y, Sun S, Li X, Ma X, Tang H, Sun L, et al. Drug-induced anaphylaxis in China: a 10 year retrospective analysis of the Beijing Pharmacovigilance Database. *Int J Clin Pharm* 2018;40:1349-58.
7. Nguyen KD, Nguyen HA, Vu DH, Le TT, Nguyen HA Jr, Dang BV, et al. Drug-induced anaphylaxis in a Vietnamese Pharmacovigilance Database: trends and specific signals from a disproportionality analysis. *Drug Saf* 2019;42:671-82.
8. Cho MK, Moon M, Kim HH, Kang DY, Lee JY, Cho SH, Kang HR. Analysis of individual case safety reports of drug-induced anaphylaxis to the Korea Adverse Event Reporting System. *Allergy Asthma Respir Dis* 2020; 8:30-35.
9. Park KH, Pai J, Song DG, Sim DW, Park HJ, Lee JH, et al. Ranitidine-induced anaphylaxis: clinical features, cross-reactivity, and skin testing. *Clin Exp Allergy* 2016;46:631-9.
10. Bouzillé G, Osmont MN, Triquet L, Grabar N, Rochefort-Morel C, Chazard E, et al. Drug safety and big clinical data: detection of drug-induced anaphylactic shock events. *J Eval Clin Pract* 2018;24:536-44.