

특집

### 중증피부과민반응



#### • • • 국내의약품 안전성 정보 • • •

#### < 의약품 안전성 서한 >

#### ● "벤조카인" 제제

최근 美FDA는 "벤조카인" 제제 투여시 메트헤모글로빈혈증 발생 가능성과 관련하여 의료전문가 및 환자를 위한 안전성 정보를 발표하였다. 메트헤모글로빈혈증은 드물지만 심각한 증상으로 혈류로 운반되는 산소량의 급격한 감소를 초래하며 심각한 경우 사망에 이를 수 있고 "벤조카인" 겔제와 액제 사용후 '메트헤모글로빈혈증' 발생 보고가 21건 있었으며, 이중 11건이 2세 이하의 환자에서 발생하였다는 결과에 따른 것으로 美FDA는 현재 동 제제의 안전성에 대하여 평가중에 있으며 평가결과에 따라 추가정보를 공개할 예정이다. 이에 KFDA는 환자에게 "벤조카인" 함유 제품은 사용시 메트헤모글로빈혈증을 야기할 수 있고, 처음 또는 추가 사용 후 수 분에서 1~2시간 내에 발생할 수 있으며 사용한 경우 메트헤모글로빈혈증 징후 및 증세(피부·입술·조상(nail beds)의 청색증, 두통, 현기증, 숨가쁨, 피로감, 빠른 심박 등)를 관찰할 것, 전문가의 지시·감독 없이 2세 이하의 환자에게 사용하지 말 것을 당부하였다.

- KFDA, 11/APR/2011 -

#### ● "레날리도마이드" 제제

최근 美FDA는 "레날리도마이드" 제제 투여시 원발성 악성종양 발생 위험 증가 가능성과 관련하여 의료전문가 및 환자를 위한 안전성 정보를 발표하였다. 본 정보는 미국 내외에서 실시된 임상시험결과와 "레날리도마이드" 제제 복용군에서 비(非)복용군에 비하여 2차 원발성 악성종양 발생률이 더 높게 나타났다는 결과에 따른 것으로, 美FDA는 현재 동 제제의 유익성이 잠재적인 위험성을 상회하는 것으로 판단되므로 환자는 의료진의 지시에 따라 동 제제를 지속적으로 복용할 것을 권고하면서, 동 제제의 안전성에 대한 평가결과에 따라 추가정보를 공개할 예정이라고 밝혔다.

- KFDA, 12/APR/2011 -

#### ● "탈리도마이드" 제제

최근 독일 연방의약품의료기기연구원(BfArM)는 다발성골수종 등 치료제 "탈리도마이드(Thalidomide)" 제제의 혈전색전성 질환(심근경색, 뇌혈관 질환 포함)의 발생 위험에 따라 의약품전문가를 위한 권고사항과 함께 관련 주의사항을 동 제품의 사용설명서에 반영하였다고 발표하였다. 이는 "탈리도마이드" 제제에 대한 시판 후 부작용 자료에 대한 검토결과에 따른 것으로 동 제제와 관련하여 알려진 정맥 혈전색전성질환 위험 이외에 보고된 혈전색전성 부작용의 약 1/3 이 동맥에 기원하였고, 이는 대부분 심근경색 또는 뇌혈관성 질환(각각 54.2%, 19.8%)이었으며, "탈리도마이드" 제제를 투여받은 환자에서의 동맥 혈전증 발생기전은 아직 밝혀지지 않았다.

"탈리도마이드" 제제 투여와 관련하여 정맥 또는 동맥혈전색전성 질환자 대부분에서 사전 인지가능한 혈전색전증 발생위험요인이 없었기 때문에, 독일 BfArM에서는 의료전문가에게 동제제 치료의 적절성 여부 판단시 개별적인 정맥 및 동맥 혈전위험은 물론 혈전색전성 질환에 영향을 미칠 수 있는 모든 위험요인(흡연, 고혈압, 고지혈증 등)을 줄이기 위한 조치를 취할 것을 권고하였다. 이에 KFDA에서는 국외 조치사항 및 국내 부작용 보고자료 분석 등 안전성 전반에 대한 종합 검토를 거쳐 허가사항에 반영하는 등 필요한 조치를 취할 계획이라고 발표하면서 의료전문가를 위한 추가 정보도 포함된 안전성 서한을 발표하였다.

- KFDA, 25/APR/2011 -

### 아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 중증피부과민반응 2, 3면
- 요오드화칼륨과 요오드함유 건강식품 3, 4면



약물감시사업단  
Pharmacovigilance Research Network

### 만화로 보는 ADR

#### SCAR

중증의 피부이상반응  
천명에 한명 꼴로 발생하나 일단 발생하면 매우 심각한 질환임

스티븐스 존슨 증후군 나간 내 간수치를 적에게 알려라

피해자는 누구를 만나고 오더니 열이 펄펄나고 발진이 생기고 점막이 헐렸대

스티븐스 존슨증후군 용의자 리스트

- ① 피해자와 많은시간을 함께했던 배우자 청경연씨
- ② 사건 몇일 전부터 피해자들 만난 바이어 항생제
- ③ 피해자가 즐겨만나던 친구 진통소염제
- ④ 수일 전 피해자와 우연히 옷깃을 스친 행인 바이어스

#### Why so serious?

야 땀나름.

전현진(아주대병원)

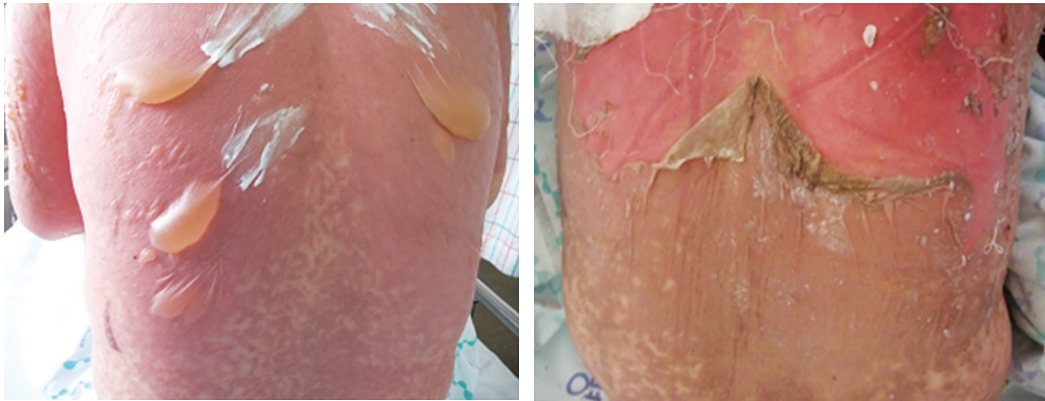
※ADR : Adverse Drug Reaction

## 중증피부과민반응

아주대병원 알레르기내과, 지역약물감시센터 예영민

### 증례

36세 여자 환자가 감기증상으로 종합감기약을 복용하고, 2일 후 발열이 지속되고, 입안이 헐기 시작하여 다시 병원을 내원하였고, 해열제와 항생제를 처방 받아 복용한 다음 날 전신의 홍반성 발진 및 구강궤양, 발열을 주소로 응급실을 내원하였다. 환자는 평소 건강하였으며, 약물알레르기의 과거력은 없었다. 내원 시 체온 39℃, 구강 및 항문 궤양, 홍반성 발진 부위에서 약간의 수포가 관찰되고 있었다. 간효소치는 정상 상한치의 2배 정도로 상승되어 있었고, 백혈구감소 소견이 관찰되었다. 중증피부과민반응 진단 하에 입원하였다. 수포는 물집으로 진행하였고, 피부가 밀리면서 탈락되는 양상이 전신 피부의 70%에서 관찰되어 독성 표피 괴사증(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) 진단 하에 수액요법 및 면역글로블린 및 전신스테로이드치료 후 호전되어 입원 15일째 퇴원하였다.



문헌에 의하면, 약물에 의한 과민반응이 피부에 나타나는 경우는 입원환자의 2~3%이며 그 중 90%는 양성의 일시적인 반점구진상 발진 (Maculopapular rash)이며, 중증의 피부 이상반응(Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)은 1,000명에 1명꼴로 발생하는 것으로 알려져 있다. SCARs 중 스티븐-존슨 증후군(Stevens Johnson syndrome, SJS)과 독성 표피 괴사증(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)은 극히 드물게 나타나지만 사망률이 25~35%로 매우 높은 심각한 질환이다. 고열을 동반한 점막 피부 병변을 특징으로 하는 질환으로 눈, 구강, 항문, 요로 등의 궤양성 병변은 세균 및 진균감염과 감별이 쉽지 않아 항생제, 진통소염제 등 원인약물에 계속 노출되는 결과를 초래할 수 있어 약물을 복용 중 발열, 피부발진, 수포 및 물집, 구강궤양이 악화되는 경우 반드시 중증피부과민반응을 의심해보아야 한다. 스티븐-존슨 증후군과 독성 표피 괴사증 모두 T 면역세포의 활성화가 주요한 요인으로 대부분의 증상이 유사하지만, 벗겨지는 피부의 범위에 따라 구분하고 있다. 탈락되는 피부범위가 10% 이내인 경우는 스티븐-존슨 증후군으로 분류하며, 30%를 초과하는 경우는 독성 표피 괴사증으로 분류한다.

바이러스감염과 2개월 이내에 복용한 항생제, 항경련제, 진통소염제 등 약물이 흔한 원인에 해당된다. 따라서, 의심되는 약물을 가능한 빨리 중단하는 것이 제일 중요한 치료이다. 발병 시 연령, 심박동수, 악성질환 동반, 피부탈락 범위, 혈당, 요소(BUN) 및 중탄산(HCO<sub>3</sub>) 등이 예후를 가늠하는 지표로 사용되고 있다. 화상치료에 준하는 수액요법과 피부의 2차 감염을 예방하기 위한 세심한 창상관리를 요하며, 전신스테로이드 및 정맥글로블린, 혈장치환술 등의 치료들에 대해서는 다양한 증례보고를 통해 긍정적인 효과를 보고하고 있지만 대규모 연구를 통한 검증은 이루어지지 않은 상태이다.

스티븐-존슨 증후군과 독성 표피 괴사증처럼 표피 탈락까지 진행하지는 않지만, 전신 발진, 발열, 림프절 종창, 간기능 저하 등 전신반응을 초래하는 급성 전신 발진성 농포증(Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)과 호산구증가를 동반한 약발진(Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom Syndrome, DRESS) 등도 중증피부과민반응에 속한다. 흔한 원인약물은 항경련제, 알로푸리놀, 진통소염제, 항생제 등으로 유사하다.

이러한 중증피부과민반응은 호전된 후 원인약제를 확인하기 위한 진단검사가 아직 연구단계에 머물러 있다. 세포면역반응이 관여하므로 철폐시험을 시행하고 있지만 양성 진단율이 40~60%로 매우 낮으며, 이상반응 발생 후 검사를 시행하는 시기에 따라 반응이 달라질 수 있다는 제한점이 있다. 최근에는 희박한 환자의 말초혈액에서 림프구를 추출하여 의심약제를 처리한 후 약에 특이하게 반응하는 면역세포를 확인하고, 활성도를 검사하는 방법이 연구되고 있으나 아직 연구개발단계로 임상에 활용되고 있지는 못하다.

의심약제를 다시 복용한 후 동일한 증상이 재발하는 지를 확인하는 경구유발시험은 중증과민반응 환자에게는 시행하는 않는 것이 바람직하다. 현재까지는 복용한 약물에 대한 정보를 확인하고, 그 중 중증피부과민반응의 의심약제로 생각되는 경우는 반드시 약제명을 기억하고, 회피하여 재발을

막는 것이 무엇보다 중요하다.

또한, 중증과민반응의 병인기전에 대한 연구결과를 바탕으로 인체의 면역세포가 약물을 인식하는 단계와 약물의 대사과정에서 개개인의 반응에 차이가 뚜렷함을 확인하였고, 특정 약제에 대해서는 약물치료를 시작하기 전 유전자검사를 통해 드물지만 심각한 이상반응을 초래할 수 있는 환자를 미리 확인하여 해당 약물이 투여되지 않도록 약물정보에 이를 반영하고자 노력하고 있다. 대표적인 예가 대만을 비롯한 중국인에서 발생한 항경련제 관련 중증피부과민반응 환자들의 유전정보를 분석하여 HLA-B\*1502라는 주요한 유전자지표를 찾아내게 되었다. 이에 미국 FDA는 2007년 12월 HLA-B\*1502 유전자를 지닌 환자에게 카바마제핀을 투약할 시 중증피부과민반응이 발생할 수 있음을 경고하였으며, 아시아인 환자에게 카바마제핀을 투약해야 하는 경우에는 해당 유전자에 대한 스크리닝을 권고한 바 있다.

우리나라도 환자와 의료진이 조금 더 약물이상반응에 대해 관심을 갖고, 약물감시센터를 통한 보고와 정보의 환류를 통해 한국인에서 약물이상반응을 예방하고, 조기검색할 수 있는 중요한 지표들을 찾아낼 수 있도록 노력해야 할 것이다.

#### 참고문헌

- 조영주. T세포 매개형 약물과민반응: Stevens Johnson 증후군 및 독성 표피 괴사증(Toxic Epidermal Necrolysis). 천식 및 알레르기 2009;29(2):79
- Ferrell PB, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B\*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. Pharmacogenomics 2008;9(10):1543
- Harr T, French LE. Severe cutaneous adverse reactions: Acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Med Clinics North America 2010;94(4):727

## 요오드화칼륨과 요오드 함유 건강식품(Questions & Answers)

### ● KI (Potassium iodide)는 무엇인가요?

→ KI는 방사성 요오드의 흡수를 선택적으로 차단하는 효과를 가지고 있어 권장용량 투여로 방사성 요오드를 흡입 또는 노출의 위험이 있는 인구에서 갑상선암의 위험을 낮추는 데 효과가 있습니다. 비방사성 요오드의 투여는 방사성 요오드의 흡수를 막고, 소변으로 배출되게 합니다. 하지만 KI를 복용하면 예방이 된다는 근거는 없고, 방사성 요오드 흡입 직후나 직전이 아니면 소용이 없으며, 과다섭취는 부작용을 일으킬 수 있습니다.

### ● KI가 방사성 요오드 외의 방사성 물질에도 보호효과가 있나요?

→ KI는 방사성 갑상선에서 요오드의 흡수만을 차단하며, 방사성 세슘은 세슘을 포획하여 대변으로 배출하는 프루시안 블루(Prussian Blue)를 사용합니다.

### ● 방사능 노출 후 어떤 사람이 KI를 복용해야 하나요?

→ 연령에 따라 갑상선 암의 위험도가 달라지며, 고위험군인 유아 및 소아, 임산부 및 수유부의 경우 가장 적은 양에서도 치료가 권장됩니다. 18세이상 40세이하 성인의 경우 조금 더 높은 역치량을 가지며, 40세가 넘는 경우 예상되는 노출이 갑상선을 파괴하여 일생동안 hypothyroidism을 유발하기 충분할 경우 치료해야 합니다.

연 령	갑상선 예상 노출량	KI 용량
> 40세	≥ 500 cGy	130 mg
18~40세	≥ 10 cGy	
임부 및 수유부	≥ 5 cGy	65 mg
12~18세		32 mg
3~12세		16 mg
1개월~3세		
< 1개월		

● **현재 사용할 수 있는 KI 제품은 무엇이 있나요?**

→ 국내에서 현재 의약품으로 시판중인 KI제제는 없습니다. 교육과학기술부는 방사선 피폭 사고에 대비하여 요오드화 칼륨 정과 프루시안 블루 캡슐을 구호용으로 비치하고 있으며, 국내에서 일정 수준의 방사선이 검출되면 교육과학기술부에서 방사선 비상진료기관을 통해 무상으로 공급하게 됩니다.

● **KI를 언제부터, 얼마동안, 어떻게 복용해야 하나요?**

→ KI는 방사성물질 노출 3~4시간 안에 복용하는 것이 가장 효과가 높으며, 약 24시간동안 보호 효과가 있기 때문에, 위험이 없을 때까지 매일 복용해야 합니다. 위장장애를 줄이기 위해 식사 직후 복용하는 것이 좋습니다.

● **KI를 복용하였을 때 나타날 수 있는 부작용은 무엇인가요?**

→ 권장용량의 단기간 복용 시 부작용은 드물며, 가능성 있는 유해반응으로 피부 발진, 침샘이 붓는 증상, 요오드 중독(금속성 맛, 목과 구강의 화끈거림, 잇몸과 치아의 통증, 코감기 증상, 소화불량, 설사 등), 알러지 반응(발열, 관절통, 얼굴·입술·혀·목·손·발 등의 부종, 호흡곤란), 불규칙한 심박동, 갑상선기능이상(Hyper/hypothyroidism) 등이 있습니다.

● **KI 복용이 제한되는 사람은 누구인가요?**

→ 포진성 피부염(dermatitis herpetiformis), 보체이상 혈관염(hypocomplementemic vasculitis) 등의 질환을 가진 KI에 감수성이 있는 사람은 드물게 과민반응의 위험이 증가할 수 있으므로 KI복용을 피해야 합니다. 심장질환을 동반한 결절성 갑상선인 환자 또한 금기입니다. 다결절 갑상선종(multinodular goiter), 그레이브스병(Graves' disease), 자가면역성 갑상선염(autoimmune thyroiditis) 등의 질환이 있는 사람은 주의가 필요하고, 특히 이런 질환을 가진 사람들이 짧은 기간에 투여량을 증량할 때는 주의를 기울여야 합니다.

● **식품(건강기능식품)이 '방사능 방어'에 효과가 있나요?**

- 최근 요오드, 홍삼(인삼), 알로에, 프로폴리스, 스피루리나, 클로렐라, 비타민C, 비타민D 등을 함유한 건강기능식품 또는 음료, 차 등의 식품을 방사능 피폭 예방 및 치료에 효과가 있는 것으로 광고 하는 행위가 점차 늘고 있으나, 이러한 행위는 허위·과대광고이므로 현혹되지 않도록 각별한 주의 필요합니다.
- 요오드 보충용 건강기능식품의 요오드 함량은 방사선 피폭예방을 목적으로 제조된 구호용 의약품에 비해 최대 5,400분의 1로 낮은 수준임에 따라 방사선 피폭 예방 또는 치료에 전혀 효과가 없습니다.
- 또한 해외에서 판매되는 불법식품은 검증되지 않은 제품으로 요오드 함량이 적은 것은 방사능 피폭 예방·치료 효과가 없고, 함량이 높은 것은 갑상선 기능 항진 증 등의 부작용의 우려가 있으며, 각별한 주의가 필요합니다.

구 분	요오드함량(mg)	섭취목적	방사능 효과	비 고
요오드 함유 건강기능식품	0.02~0.15	체내에 부족한 요오드성분 보충	예방 및 치료에 효과 없음	갑상선호르몬 합성·에너지 생성·신경발달에 필요
구호용 의약품	122	방사선 피폭 예방제	갑상선 보호 예방 효과 (의사처방)	정부가 방사선 피폭을 대비하여 피폭 예방제(요오드화칼륨정)를 별도 비축하고 있는 것으로 인터넷이나 시중 약국에서는 구입할 수 없음
불법판매식품	0.30~122	정식 검증되지 않은 제품	예방 및 치료에 효과 없으며 부작용 우려	갑상선 기능 항진증 등의 부작용발생

(출처 : 美FDA <http://www.fda.gov> · KFDA <http://www.kfda.go.kr> · 아주대병원 방사선 위해관리위원회, '일본 원자력발전소 사고관련 방사선안전에 대한 이해')

4월 우수 보고자

\* 2011년 4월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자 중 류마티스내과 고보람, 내과 이민정 전공의가 우수 보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 도병원약국의 유수정 약사가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2011. 04. 30.

E-mail [adr@ajou.ac.kr](mailto:adr@ajou.ac.kr)

<http://hosp.ajoumc.or.kr/drug>

발행인 | 예영민

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진옥, 전하진, 이진아, 박은영

\* 본 소식지는 2011년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비(약물감시사업단, 09182 약물감 889) 지원에 의해 발행되었습니다.