



Korean Drug Allergy Research Consortium

한국인 약물알레르기 연구컨소시엄

## CONTENTS



## 01.

KoDARC &  
최신 소식

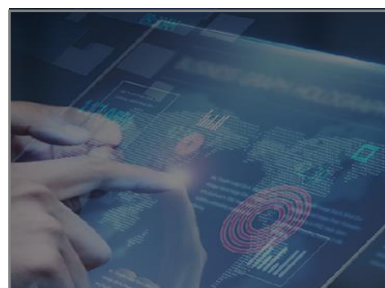
- KoDARC 제 1회  
약물안전심포지엄 (효과적  
약물알레르기 관리를 위한  
의약품부작용 관리제도 시스템  
구축) 개최 계획



## 02.

중증약물알레르기  
레지스트리 현황

- 약물아나필락시스 등록 현황
- 중증피부유해반응 등록 현황



## 03. 특집

비스테로이드성  
항염증제(NSAID)  
과민반응

- 아스피린 탈감작 사례 소개
- NSAID 과민반응을 가진 환자의  
관상동맥질환 증재술 시  
아스피린 탈감작 최신 경향
- 약물알레르기 학술정보

발행인: 강혜련

편집위원: 고민오, 김현지, 문승희, 박현진, 서장호, 송지윤, 오정미, 이현경, 정현영

본 뉴스레터는 식품의약품안전처의 연구지원으로 발행되었습니다. (21182한입평 295 &amp; 296)

## 제 1회 KoDARC 약물알레르기 심포지엄 개최 계획

- 효과적 약물알레르기 관리를 위한 의약품부작용 관리제도 시스템 구축

### ■ 행사개요



- 주제 : 효과적 의약품부작용 관리제도 시스템 구축
- 대상 : 의사/약사 및 관심있는 사람 누구나

- 장소 : 서울스퀘어 (TBD)
- 일시 : 2022년 9월 20일 14:00 - 17:10

### ■ 세부 일정(안)

시간	세부내용
14:00 - 14:10	개회사 / 축사 / 기념촬영
Section 1:	의약품부작용 관리제도 시스템 구축 (연자 추후 공지 예정)
14:10 - 14:25	약물 알레르기 환자 진료정보 공유 시스템 구축
14:25 - 14:40	의약품적정사용제도(DUR, Drug Utilization Review)의 이해와 약물 알레르기와의 통합
14:40 - 14:55	의약품 부작용 피해구제 제도에 대한 이해
14:55 - 15:00	Q & A
Section 2:	효과적인 약물알레르기 관리 전략 (연자 추후 공지 예정)
15:00 - 15:20	약물 알레르기 반응에 대한 전반적인 이해와 레지스트리 구축 현황 보고
15:20 - 15:40	약물 알레르기 예방, 관리를 위한 팀케어 전략 및 사례
15:40 - 16:00	약물이상반응 대응 국가전략
16:00 - 16:20	약물 알레르기 정보공유를 위한 노력
16:20 - 16:25	Q & A
16:25 - 17:05	패널토론
17:05 - 17:10	폐회

## 02. 중증약물알레르기 레지스트리 현황

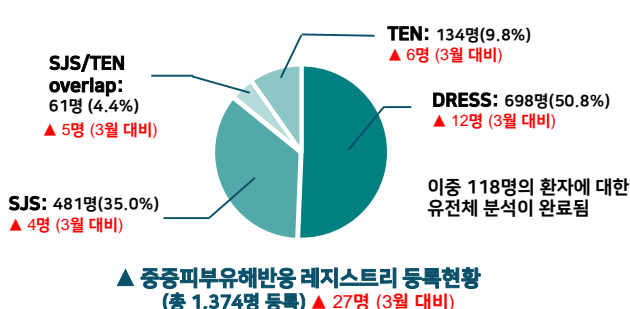
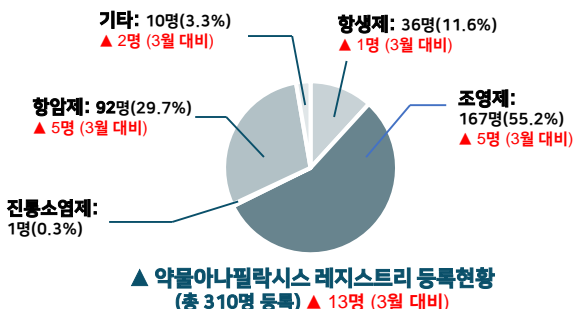


### 국내 중증약물알레르기 근거자료 수집을 위한 다기관 후향 환자 레지스트리 등록사업 진행 중

- 중증약물알레르기(아나필락시스, SJS, TEN, DRESS) 병력이 있는 사례를 KoDARC으로 신고하면 연구원이 직접 방문하여 해당 사례에 대한 조사 및 레지스트리 등록, 유전체 검사(필요 시), 의약품부작용피해구제 안내 및 신청 등 진행
- 참여 연구진에게 연구결과물에 대한 authorship 공유
- 시료수집 및 분석에 관한 제반비용은 KoDARC에서 부담
- 참여문의 ☎ 02-2072-2684, email: drug@snuh.org



#### 등록건수 (2022.06 기준)



## NSAID 약물 과민반응 사례

66세 남자가 심전도, 심장초음파 및 부하심근검사 상 LV hypertrophy, moderate-to-severe stress perfusion decrease, partially reversible at rest 소견 확인되어 경피적 관상동맥 중재술(percutaneous coronary intervention, PCI) 시행 위하여 입원하였다. PCI 시행 위해 아스피린 부하용량 투여 후 스텐트 삽입시 아스피린 유지요법이 필요한 환자로, 40년 전 아스피린 복용 후 Lt. arm urticaria 과민반응 과거력이 있다. 과민반응 정도가 심하지 않고 약물사용이 필요하여 안전한 약물의 재사용을 위하여 아스피린에 대한 탈감작요법을 시행하였다.

### <아스피린 과민반응 과거력>

40년 전 아스피린 1알 복용 15-30분 후 팔에만 두드러기 및 발적 발생하였으며, 당시 부종 및 호흡곤란은 발생하지 않았다.

그 후 아스피린은 복용하지 않았으며, non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) 복용력은 정확하게 기억이 나지 않고 통증 조절을 위하여 acetaminophen만 복용해왔다.

### <아스피린 탈감작요법 프로토콜>

- ① 0분: 아스피린 10 mg 투여. 이상반응 없었음
- ② 30분: 아스피린 25 mg 투여. 이상반응 없었음
- ③ 60분: 아스피린 50 mg 투여. 이상반응 없었음
- ④ 90분: 아스피린 100 mg 투여. 이상반응 없었음
- ⑤ 120분: 아스피린 150 mg 투여. 이상반응 없었음

⇒ 탈감작요법 성공적으로 완료하고, PCI 시행 후 아스피린 100 mg/일 한달 분  
처방받아 퇴원하였다. 탈감작요법 한달 후 외래진료에서 아스피린에 대한  
과민반응이 없음을 확인하고 아스피린 100 mg/일 3개월분을 처방받았다.

## NSAID 과민반응 환자에서 관상동맥중재술 시 아스피린 탈감작에 관한 최신지견

관상동맥중재술이 필요하나 아스피린이나 NSAID에 과민반응이 있는 환자에서는 clopidogrel을 사용할 것을 일부 지침에서 권고하고 있다. 심장내과 전문의들을 대상으로 설문조사를 수행한 한 연구에 따르면, 60% 정도의 전문의들이 NSAID 과민반응 과거력을 가진 환자에 대해 탈감작이 아닌 치료 약물 변경을 선택하였다.

하지만 경피적관상동맥중재술(PCI) 이후에는 이중항혈소판요법(DAPT)이 권고되며, 아스피린 탈감작이 대안이다. 이번 호에서는 아스피린 탈감작 프로토콜에 대한 최근의 연구와 결과에 대해 정리하여 소개하고자 한다.

### 알레르기내과전문의와 순환기내과전문의의 협업이 중요

우선 탈감작을 시행할 만한 대상인지 감별이 중요하다. Cortellini 외 연구진은 ENDI/EAACI에 속한 다기관 대상으로 탈감작을 시행한 환자들을 분석하여 알레르기내과, 순환기내과 전문의들이 함께 만든 권고안<sup>1</sup>을 발표하였다. 본 연구에서는 탈감작이 필수적인 환자로 다음 세 환자군을 제시하였다.

- (1) 아스피린의 항혈소판 용량에 대해 과민반응 과거력이 있는 급성관상동맥질환(ACS) 환자
- (2) 아스피린/NSAIDs에 대해 심각하지 않은 아나필락시스 반응이 있던 ACS 환자
- (3) 이전에 아스피린 경구유발검사에서 양성성을 보인 환자

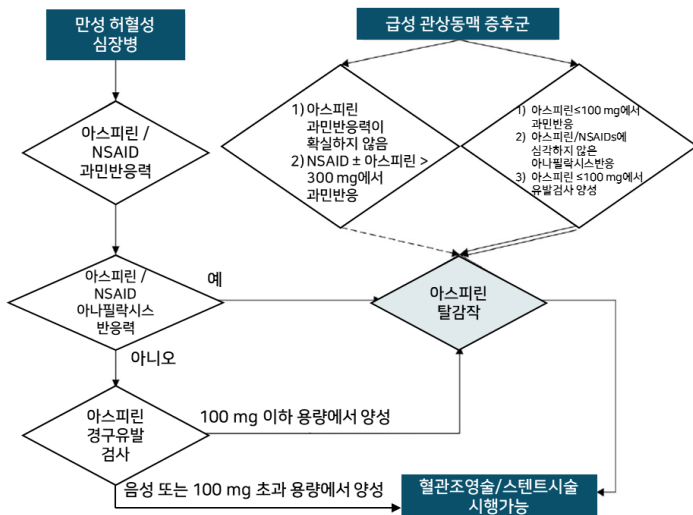


그림. 아스피린 치료가 필요하나 아스피린에 과민반응력을 가진 관상동맥질환 환자의 중재술 시 아스피린 탈감작 여부 결정을 위한 흐름표

또한 탈감작 요법에서 중요한 것은 전체 소요 시간이다. 허혈성심장질환의 경우 시간 내에 적절한 중재가 이루어지는 것이 중요하데, Scripps Clinic protocol과 같이 탈감작에 수일이 소요되는 경우 임상현장에서 효용성이 떨어진다. 이에 5.5시간이 소요되는 ADAPTED 연구를 비롯하여 수시간 이내에 완료하는 탈감작 요법에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 메타분석<sup>2</sup> 결과 2시간 이하로 소요되는 프로토콜과 2시간을 초과하는 프로토콜 사이에 탈감작 성공률의 유의한 차이는 없었다(96.3% vs. 97.2%; p=0.71).

투여 방법은 정맥내 투여와 경구 투여 모두 가능하다. Chopra 등이 발표한 메타분석에 포함된 15개의 문헌 중 1개의 문헌에서만 정맥내 투여를 했을 만큼 경구투여가 더 보편적이다. 한편 Bianco 등의 연구<sup>3</sup>에서는 정맥내투여, 6시간 미만의 경구투여, 6시간 초과한 경구투여로 나누어 비교하였고 모든 방법에서 95% 이상의 탈감작 성공률을 보여주었으나 정맥투여에서 경구투여에 비해 발진의 발생 비율이 유의하게 더 낮았다.

CURRENT-OASIS 7 연구에 따르면 아스피린의 유지용량은 고용량(300-325 mg)과 저용량(75-100 mg)에서 심혈관계 사망 등에 유의한 차이가 없었고, 이에 대부분의 누적용량은 75-150 mg으로 제시되고 있다. IgE 연계 반응의 가능성이 있어 0.1-1 mg으로 사용하는 경우가 대부분<sup>2</sup>이었으나 최근 40 mg 정도의 고용량으로 시작하는 요법도 제시되고 있다.

성공적인 탈감작 요법을 통해 효과적인 아스피린 유지요법으로 환자에게 최선의 치료를 제공할 수 있도록 알레르기내과전문의와 순환기내과전문의의 협업이 매우 중요하다.

탈감작 단계	<ul style="list-style-type: none"> <li>5-12단계</li> <li>40 mg까지는 20-30분 간격, 이후 100 mg 도달까지 60-90분 간격</li> </ul>
시작용량	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.1-1 mg의 용량이 가장 흔함</li> <li>0.1-10 mg까지로 다양</li> </ul>
누적용량	<ul style="list-style-type: none"> <li>150-799 mg까지 다양</li> <li>75-150 mg사이의 용량이 추천됨</li> </ul>
PCI에서 탈감작	<ul style="list-style-type: none"> <li>탈감작까지 시간이 충분하지 않은 경우 2시간 이내의 빠른 탈감작도 가능</li> <li>ACS-STEMI로 PCI 전 탈감작이 어려운 경우 clopidogrel, glycoprotein IIb/IIIa 억제제 시행 후 12-72시간 이내에 탈감작 시행</li> </ul>

표. Cortellini 등의 아스피린 탈감작에 관한 권고안

1 Cortellini G, et al. Clinical approach on challenge and desensitization procedures with aspirin in patients with ischemic heart disease and nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy*. 2017;72:498-506.  
 2 Chopra AM, et al. Meta-Analysis of Acetylsalicylic Acid Desensitization in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2019;124:14-19.  
 3 Bianco M, et al. Efficacy and Safety of Available Protocols for Aspirin Hypersensitivity for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention A Survey and Systematic Review. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e002896.

## 학술정보

### 한국인에서의 NSAIDs로 인한 SCARs의 특징

#### Phenotypes of Severe Cutaneous Adverse Reactions Caused by NSAIDs

Lee SY, Nam YH, Koh YI, Kim SH, Kim S, Kang HR, Kim MH, Lee JG, Park JW, Park HK, La HO, Kim MY, Park SJ, Kwon YE, Jung JW, Kim SH, Kim CW, Yang MS, Kang MG, Lee JY, Kim JH, Kim SH, Hur GY, Jee YK, Jin HJ, Park CS, Jeong YY, Ye YM. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(2):212-221.

2010년부터 2015년까지 Korean SCAR registry에 등록된 국내 27개의 대학병원의 NSAID로 인한 SCAR환자 170명의 자료를 분석한 결과가 발표되었다.

SCAR의 원인이 된 NSAIDs 계열의 빈도와, NSAIDs 계열별로 발생한 SCAR의 종류 (SJS, Overlap, TEN, DRESS)의 분포는 그림 A 및 그림 B와 같았다. Propionic acids에서의 SCAR 발생 빈도가 가장 높게 나타났으며, TEN과 DRESS의 빈도는 다른 계열 약물들에 비하여 더 낮게 나타났다. SJS/TEN을 일으키는 것으로 널리 알려진 enolic acid에서의 발생빈도는 낮게 나타났다.

약물 계열별, SCAR 종류별 약물 노출 후 SCAR 증상 발현 시간도 분석되었다. 평균 증상 발현시간은 DRESS가 SJS 또는 TEN에 비해 길었고( $19.1 \pm 4.1$  vs.  $6.8 \pm 1.5$  vs.  $12.1 \pm 3.8$  days) 약제별로는 propionic salicylic acid에 의한 SCAR가 더 긴 지연시간이 나타났으며 acetaminophen과 acetic acid에 의한 SCAR가 더 짧은 기간 내 나타났다.

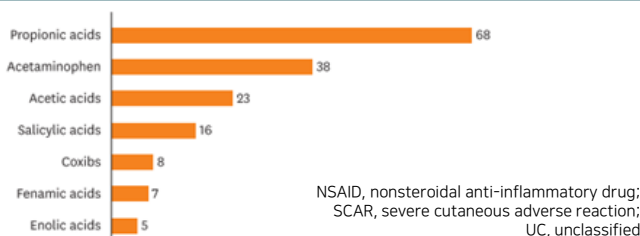


그림 A. NSAIDs 계열별 culprit에 따른 연구대상자의 분포

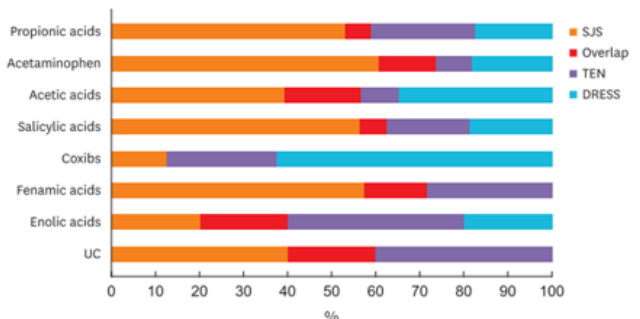


그림 B. NSAIDs 계열에 따른 SCAR 표현형의 비율

### NIUA(NSAID-induced acute urticaria/angioedema)와 관련된 polymorphism의 발굴

#### Polymorphisms in eicosanoid-related biosynthesis enzymes associated with acute urticaria/angioedema induced by NSAID hypersensitivity

Jurado-Escobar R, Doña I, Perkins JR, Laguna JJ, Muñoz-Cano R, García-Sánchez A, Ayuso P, Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-García JA. *Br J Dermatol.* 2021;185(4):815-824.

NIUA와 NERD에서 prostaglandin (PG)과 cysteinyl leukotriene (CysLT)과 관련된 유전자 변이형을 분석한 결과가 발표되었다.

NIUA환자에서의 PG와 CysLT의 생합성과 관련된 주요 유전자들의 변이형을 평가하기 위하여 스페인의 NIUA 환자군과 NSAID-tolerant 대조군에서의 35개의 SNP를 분석하였다.

Discovery cohort는 NIUA 264명, 대조군 298명으로 구성되었으며 Replication cohort는 NIUA120명, NERD 211명, 대조군 379명으로 구성되었다.

3개의 SNP에서 NIUA와 유의미한 관련성이 나타났다. (PTGS1: rs10306194, rs1330344; ALOX5: rs28395868) 두 SNP에 대해 replication cohort에서도 NIUA와 관련된 것으로 결과가 재현되었다(표1).

[표 1] NIUA와 tagSNP와의 연관성 분석 결과

gene	tagSNP	allele	Discovery population	Replication population		Discovery + replication
			NIUA	NIUA	NERD	NIUA
			OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
PTGS1	rs10306194	C/A	1.72 (1.25–2.36)	1.74 (1.2–2.52)	1.32 (0.97–1.8)	1.7 (1.34–2.14)
PTGS2	rs1330344	C/T	0.61 (0.45–0.82)	1.1 (0.79–1.56)	1.13 (0.85–1.51)	0.78 (0.62–0.97)
ALOX5	rs28395868	G/A	2.61 (1.37–4.98)	2.2 (1.18–4.1)	1.88 (1.08–3.27)	2.19 (1.43–3.36)

CI, confidence interval; NERD, NSAID exacerbated respiratory disease; NIUA, NSAID-induced acute urticaria/angioedema; OR, odds ratio; SNP, single-nucleotide polymorphisms