

특이적 약인성 간손상

저자 **최 선**

서울성모병원 약제부 UM

약학정보원 학술자문위원

개요

약물의 대사나 배설에는 주요 장기들이 관여하며, 이 중에서 특히 간은 체내 투여된 약물 대사의 핵심 장기로 잘 알려져 있다. 특이적 약인성 간손상(idiosyncratic drug induced liver injury)은 약물요법을 받는 환자 10만 명당 약 19명 정도에서 나타나는 매우 드문 발생률을 보이기는 하지만, 급성 간부전의 주요 원인이 되며, 관련 당국으로부터 인허가나 시판되고 있는 의약품의 회수와 허가취소 등에 영향을 미치게 된다. 이러한 약인성 간손상 중에서 환자 특이적으로 발생하는 경우는 예측하기가 어렵고 매우 드문 반면, paracetamol 중독과 같이 알려진 약인성 간손상은 예측 가능하고, 용량 의존적 경향으로 나타나기도 한다. 본 고에서는 특이적 약인성 간손상에 대한 내용을 최근 발표된 문헌을 근거로 하여 정리해 보고자 한다.

키워드

특이적 약인성 간손상, statin계 약물, 비스테로이드성 소염진통제, 항 TNF- α 제제, 생약제제, 식이보조 요법제

1. 역학

특이적 약인성 간손상에 대한 전향적 연구는 매우 제한적이며, 다른 약물이상반응과 마찬가지로 자발적 보고나 조사 체계 부족 등으로 인하여 과소평가 되는 경향이 있다. 특이적 약인성 간손상에 대하여 프랑스에서 최근 3년 동안 시행한 연구에 따르면 약인성 간손상의 연중 발생률은 20만 명당 13.9건이었으며, 아일랜드에서는 2년 동안 지역 사회 및 병원 입원 환자를 대상으로 진행되었던 전향적 연구에서 paracetamol 중독을 제외하고 96건의 사례가 보고되었고, 10만 명당 19명의 발생률로 이전 연구보다 다소 높은 발생률을 보였다.

일부 전향적 연구에서 27~29%의 약인성 간손상이 황달로 진행되는 것으로 나타났으며, 이는 지역별로 다소 차이가 있는 것으로 보고되고 있다. 미국의 경우 급성 간부전의 12% 정도가 특이적 약인성 간손상으로 평가되고 있으며, 입원 환자를 대상으로 한 연구에서 황달로 보인 환자들의 약 3%가 특이적 약인성 간손상이었다고 보고된 바 있다.

2. 병태생리

약에 대한 노출, 환경인자 및 환자 자체의 특성과 같은 다양한 인자들이 약인성 간손상의 병태생리와 관련

된다. 최근 약인성 간손상의 병태생리에 대한 연구들에 의하면 간손상을 일으키는 세 가지 주요 단계는 다음과 같다.

- 1단계: 약물 또는 그 대사체가 직접적인 세포 자극을 통해 세포 손상 유발
- 2단계: 내인성 또는 외인성 경로를 통해 미토콘드리아 내 투과성 변화가 나타남
- 3단계: 최종적으로 사멸성 또는 괴사성 세포 파괴 유발

이러한 단계적인 약인성 간손상의 발생뿐만 아니라, 약인성 세포 손상에 대한 방어기전 역시 중요하다.

3. 진단

(1) 임상적 증상

대부분의 특이적 약물이상반응은 해당 약물을 최종 복용한 후 5~90일 사이에 발생하며, 1/10 정도의 후발성 약인성 간손상의 경우는 해당 약물을 복용하고 12개월이 경과한 시점에 나타나기도 한다.

약인성 간손상의 증상은 대부분 급성 또는 만성 간질환의 증상들과 유사하다. 초기 담즙성의 약인성 간손상에서는 소양증이 나타나며, 발진, 말초 호산구증 및 림프구 증가증과 같은 증상은 phenytoin, nitrofurantoin 또는 halothane등과 같은 약물과 관련된 과민반응성 약인성 간손상으로 의심되기도 한다. 젖산 산혈증과 함께 나타나는 경미한 aminotransferase 수치 증가는 미토콘드리아 손상을 시사하며, 이는 caproic acid 및 고용량의 tetracycline 주사요법이나 항 레트로바이러스 제제 투여에 의해 나타난다.

잠재적인 간독성 약물에 의한 간손상의 형태는 <Table 1>과 같이 ALT(alanine aminotransferase) 및 ALP(alkaline phosphatase)의 상대적 상승에 따라 간세포성(ALT의 현저한 상승), 담즙울체성(ALP의 현저한 상승), 또는 혼합형 간손상으로 구분할 수 있다. 약인성 간독성과 함께 황달이 존재할 경우(혈청 빌리루빈 > 2 X 정상 상한치), 중증의 간손상, 특히 간세포성 간손상을 의미한다.

Table 1. The category of drug induced liver injury

Type liver injury	(ALT/ULN)/(ALP/ULN)
Hepatocellular	>5
Cholestatic	<2
Mixed	2~5

alanine aminotransferase; ALT, alkaline phosphatase; ALP, upper limit of normal; ULN

(Ref. Expert Opin Drug Saf. 2013 Sep 27. [Epub ahead of print] Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview.)

(2) 인과관계 평가 도구

간조직 검사 없이 수행할 수 있는 약인성 간손상에 대한 표준 인과관계 평가 도구는 1990년에 최초로 국제 회의 회의에서 제안되었으며<Table 2>, 이후 Roussel-Uclaf causality assessment method(RUCAM) 방법으로 개정되어 사용되고 있다<Table 3>.

Table 2. The standard of drug induced liver injury assessment

1) Onset of abnormal LFTs after intake of drug:
<ul style="list-style-type: none"> • 'suggestive' : 5 to 90 days • 'compatible' : < 5 days or > 90 days
2) Improvement(50% reduction) in liver function tests after cessation of drug:
<ul style="list-style-type: none"> • 'very suggestive' : < 8 days • 'suggestive' : < 30 days for hepatocellular liver function tests < 180 days for cholestatic liver function tests
3) Alternative causes excluded by detailed investigation, including liver biopsy
4) Increase in liver function tests by 100% on re-challenge
Reaction is 'drug related' if all of first 3 criteria met, or if 2 of first 3 criteria met with positive re-challenge test

(Ref. Expert Opin Drug Saf. 2013 Sep 27. [Epub ahead of print] Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview.)

Table 3. Roussel-Uclaf causality assessment method(RUCAM)

Domain	Score
Time of onset	0 to 2
Duration of reaction	-2 to 3
Risk Factors	0 to 2
Response to rechallenge	-2 to 3
Exclusion of non-drug causes of DILI	-3 to 2
Probability of drug causing DILI	0 to 2
Concomitant drug use	0 to -3

(Ref. Expert Opin Drug Saf. 2013 Sep 27. [Epub ahead of print] Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview.)

간세포성 또는 담즙울체성/혼합형 간손상 여부에 따라 발생 시점 및 반응 지속 시간이 다양하게 나타난다. 담즙울체성/혼합형 간손상은 간세포성 손상과 달리 약복용을 중단하더라도 오랜 시간이 경과한 이후에 발생할 수 있으며, 회복 또한 더디게 이루어진다. 점수의 범위는 -8점에서 14점까지 가능하며, 최종 점수는 highly probable(> 8), probable(6~8), possible(3~5), unlikely(1~2), excluded(< 0)의 5개 범주로 분류할 수 있다.

4. 유발 약물

항균제는 약인성 간손상의 가장 대표적인 약물이다. 약인성 간손상에 대한 연구결과에 따르면 약 100여종의

약물들이 약인성 간손상과 연관이 있으며, 이중 단일 약품에 의한 경우가 70%, 보조식이 요법에 의한 경우가 9%를 차지하였다. 아일랜드에서 진행된 연구에서도 생약제제나 보조식이 요법이 약인성 간손상을 유발하는 원인의 15%를 차지하는 것으로 나타나 이러한 제제들이 약인성 간손상을 유발하는 주요 물질임을 추정해 볼 수 있다.

(1) Statin계 약물

Statin계 약물로 치료를 받고 있는 환자의 약 3%에서 transaminase의 경미한 상승(정상 상한치의 3배 미만)을 보일 수 있지만, 많은 경우 자발적으로 해결된다. 하지만 statin계 약물에 대한 적응증이 있는 환자의 10~30%가 간독성에 대한 우려로 약물요법 투여를 거부하는 경우가 있다. Statin계 약물에 의해서 중증의 약인성 간손상이 나타날 수는 있으나, 그 빈도는 10만 명당 1.2명 또는 100만 명당 1명 정도로 매우 낮으며 statin계 약물 투여로 인한 심장 보호 효과가 이러한 부작용을 상회하는 점을 고려하여 약물 요법을 시행해야 한다.

(2) 비스테로이드성 소염진통제

비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 매우 널리 처방되는 약으로 약인성 간손상 원인의 약 10%를 차지한다. 비스테로이드성 소염진통제에 의한 약인성 간손상의 발생은 10만 명당 0.29~9명으로 그 빈도가 다양하게 나타나며, 입원을 요하는 중증 약인성 간손상은 연간 환자 10만 명당 3~23명의 발생빈도를 보인다. Sulindac과 diclofenac은 간부전을 포함하여 다양한 범위와 형태의 약인성 간손상을 보이는 것으로 나타나고 있으며, 최근에는 celecoxib나 rofecoxib와 같은 COX-2 저해제들에 의한 간독성에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다. 그러나 현재까지 보고된 문헌에 따르면 기존의 비스테로이드성 소염진통제에 비해 COX-2 저해제가 더 높은 간독성을 보이지는 않는 것으로 나타나고 있다.

(3) Tumour necrosis factor- α 저해제 (항 TNF- α 제제)

Infliximab, etanercept 및 adalimumab과 같은 TNF- α 제제들은 경증 내지 중등도의 혈청 aminotransferase 또는 ALP 상승, 황달 및 간부전 증상 등을 유발할 수 있다. 이러한 형태의 약인성 간손상은 특이적인 경우로 간기능 검사 이상 수치는 보통 다른 항 TNF- α 제제로 변경한 후 4~12주 이내에 해결된다. 대부분의 간독성 자료는 infliximab을 중심으로 보고되어 있는데, infliximab으로 최소 6개월 이상 치료를 받은 환자들에서의 간손상 발생은 1만 명당 4명의 빈도로 보고된 바 있다. Infliximab에 의한 간손상이 발생하였을 시 약제를 중단하고 코르티코스테로이드를 투여하면 보통 개선되지만, 드문 경우에는 중증으로 발전하거나 사망을 유발하기도 한다.

(4) 기타

생약제제나 기타 일반 식이보조 요법제 등은 중대한 간독성의 원인으로 알려져 있다. 생약제제 중 마황은 약인성 간손상과 관련되며, catechin을 포함한 녹차 추출물 역시 이러한 위험이 있다고 알려져 있다. 미국의 경우, 약인성 간손상의 약 9% 정도가 식이보조 요법제에 의한 것으로 추정된다. 또한 보조 요법제 중 근육 양을 증가시키는 제품이나 체중 감소를 위한 제품들 역시 약인성 간손상과 관련성이 높은 것으로 알려져 있어 이러한 식이보조 요법제 사용 시에는 그 품질과 제조사에 대해 각별한 주의가 필요하다.

5. 결론

특이적 약인성 간손상은 그 빈도가 매우 낮고, 유발 원인으로 추정되는 약물과의 인과관계 평가 역시 쉽지 않다. 실제 임상에서 약인성 간손상으로 의심되는 사례를 접하게 되었을 때, 위에서 언급한 평가 도구 등을 적용하여 약물과의 인과관계를 평가해 본다면 더욱 안전한 약물요법을 시행할 수 있을 것이다.



약사 Point

- 1) 간조직 검사 없이 수행할 수 있는 약인성 간손상에 대한 표준 인과관계 평가 도구로서 Roussel-Uclaf causality assessment method(RUCAM) 방법을 이용할 수 있다.
- 2) Statin계 약물 투여에 의해서 중증의 약인성 간손상이 나타날 수는 있으나, 그 빈도가 매우 낮으며 statin계 약물 투여로 인한 심장 보호 효과가 이러한 부작용을 상회하는 점을 고려하여 약물 요법을 시행해야 한다.
- 3) 비스테로이드성 소염진통제는 약인성 간손상 원인의 약 10%를 차지하며, sulindac과 diclofenac은 간부전을 포함하여 다양한 범위와 형태의 약인성 간손상을 보이며, 최근에는 COX-2 저해제에 대한 연구가 많이 이루어지고 있다.
- 4) Infliximab, etanercept 및 adalimumab과 같은 TNF- α 제제들은 경증 내지 중등도의 간효소 수치 상승 및 황달, 간부전 등을 유발할 수 있다.
- 5) 생약제제 중 마황의 경우 약인성 간손상과 관련이 있으며, catechin을 포함한 녹차 추출물 역시 이러한 위험이 있다고 알려져 있다.

■ 참고문헌 ■

Expert Opin Drug Saf. 2013 Sep 27. [Epub ahead of print] Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview. Hussaini SH, Farrington EA.