

## 참고 문헌

- 1) 중증피부약물이상반응 약물유전체 연구의 필요성과 임상 적용을 위한 방안 고찰. 식품의약품안전처 기획보고서 (11-1471000-000119-01).
- 2) 김미영, 양민석, 강해련, 조상현, 민경연. 약물유해사례 자발보고자료를 통한 국내 중증피부유해반응 원인 약물 분석. 대한내과학회지 2014;86:710-20.
- 3) Chung WH, Chang WC, Stocker SL, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. Ann Rheum Dis 2015;74:2157-64.
- 4) Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. Ann Pharmacother 1993;27:337-43.
- 5) Jung JW, Song WJ, Kim YS, et al. HLA-B\*58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3567-72.
- 6) Lin CH, Chen JK, Ko TM, et al. Immunologic basis for allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: HLA-B\*5801-restricted activation of drug-specific T cells and molecular interaction. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1063-5.
- 7) Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:4134-9.
- 8) Lee KW, Oh DH, Lee C et al. Allelic and haplotypic diversity of HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DOB1 genes in the Korean population. Tissue Antigens 2005;65:437-47.
- 9) Ko TM, Tsai CY, Chen SY, et al. Use of HLA-B\*5801 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study. BMJ 2015;351:h4848.
- 10) Jung JW, Kim DK, Park HW, et al. An effective strategy to prevent allopurinol-induced hypersensitivity by HLA typing. Genet Med 2015;17:807-14.

## 중증피부약물이상반응

## 예방을 위한 알로푸리놀 투여 전 HLA-B\*5801 검사의 유용성



식품의약품안전처  
식품의약품안전평가원

식품의약품안전평가원 임상연구과  
충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187  
전화 043)719-5252 팩스 043)719-5250



[공직자 부조리 및 공익신고안내]  
\*\*신고자 및 신고내용은 보호됩니다.  
부조리 신고  
식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너  
공익 신고  
식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패, 공익신고 상담" 코너

중증피부약물  
이상반응이란?

알로푸리놀에 의한  
SCAR와 HLA-B\*5801  
연관성

알로푸리놀에 의한  
SCAR 예방을 위한  
HLA-B\*5801  
사전 검사의 유용성



식품의약품안전처

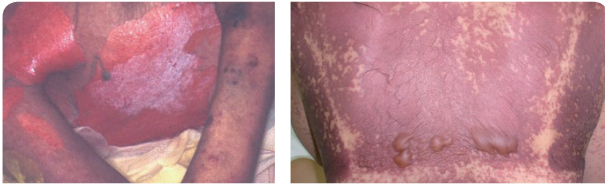
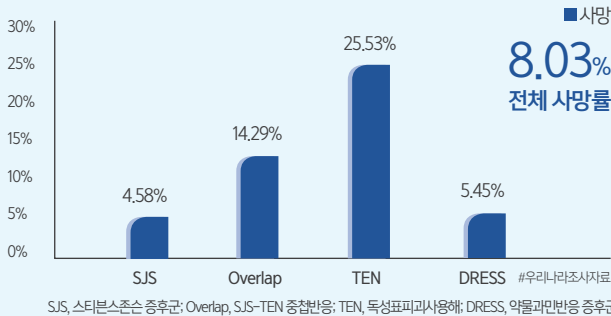


그림. SCAR 환자의 피부 물집과 피부 벗겨짐

## 중증피부약물이상반응이란?

중증피부약물이상반응(Severe cutaneous adverse drug reaction; SCAR)은 예방, 진단 및 치료를 위해 적절한 투여 경로로 상용량의 약물을 투여하였을 때 나타나는 해롭고 예상하지 못한 유해반응의 일종으로 발생률은 낮지만 피부 박리와 내부 장기 손상을 통해 치명률이 높은 질환입니다.



SCAR는 임상 양상에 따라 '스티븐스존슨 증후군', '독성표피괴사용해', 그리고 '약물과민반응 증후군'으로 구분할 수 있습니다.

알로푸리놀에 의한 SCAR 발생률은 약 0.4%로 보고된 바 있으며 특히 알로푸리놀 대사 산물의 배출 능력이 감소한 만성 신부전 환자에서 가능성이 높아진다고 알려져 있습니다.

## 알로푸리놀에 의한 SCAR와 HLA-B\*5801 연관성

SCAR 발생 기전은 아직 잘 모르지만 몇몇 약제에 의한 경우 특별한 조직적합항원(Human leukocyte antigen; HLA) 유전형을 가지는 환자에서 발생할 가능성이 수십~수천 배 높은 것으로 알려져 있어 있습니다. 알로푸리놀에 의한 SCAR 경우 HLA-B\*5801 유전형이 중요합니다.

우리나라 사람에서 HLA-B\*5801 유전형 빈도는 서구인 보다 높은 약 12.2%로 알려져 있습니다. SCAR는 발생률은 낮지만 치명적인 질환으로, 통풍이나 만성 신부전 환자에서 알로푸리놀이 널리 처방되고 있으므로, 우리나라에서 꼭 주의해야 할 질환이라고 할 수 있습니다. 알로푸리놀을 복용 후 해당 증상의 최초 징후가 나타나는 경우 치료를 즉각 영구적으로 중단 할 필요가 있습니다. 이와 관련하여 올해 8월에 알로푸리놀의 허가사항에 중증피부이상반응과 관련한 유전자 스크리닝의 필요성이 추가되었습니다.

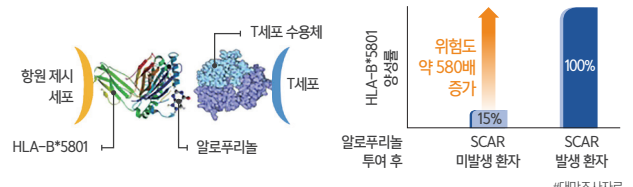


그림. HLA-B\*5801과 알로푸리놀 결합에 의한 T세포 자극 기전과 SCAR 발생 위험도

## 알로푸리놀에 의한 SCAR 예방을 위한 HLA-B\*5801 사전 검사의 유용성

HLA 유전형이 SCAR 발생의 중요 위험 인자이므로 HLA 유전형 사전 검사를 한 후 약물 투여 여부를 결정하면 SCAR 발생을 줄일 수 있을 것으로 기대됩니다.

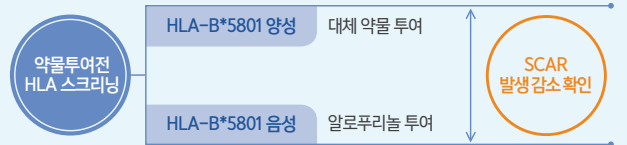


그림. 약물 투여 전 HLA 유전형 사전 검사를 통한 SCAR 예방 전략

실제로 몇몇 약물에서 이런 접근법은 아주 효과적으로 SCAR 발생률을 낮춘 것으로 알려져 있습니다. 예를 들면 대만에서는 2010년 6월부터 카바미제핀에 의한 SCAR 발생을 줄이기 위해 투약 전 위험 유전형으로 알려진 HLA-B\*1502 검사를 보험 급여해 주기 시작한 후 카바미제핀에 의한 SCAR 발생이 현저히 줄어 2012년 6월 이후에는 한 건도 보고되지 않았습니다.

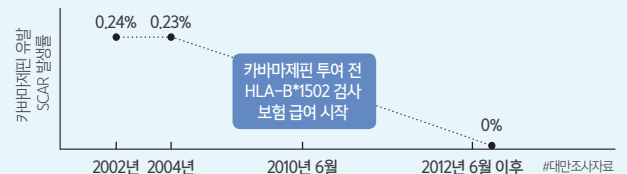


그림. 카바미제핀에 의한 SCAR 위험 유전형인 HLA-B\*1502 사전 검사에 대한 보험 급여 전후 발생률 변화 (대만 자료)

최근 알로푸리놀 투여가 필요한 환자에서 유해반응 발생 여부를 예측하기 위한 HLA-B\*5801 유전형 검사가 신의료기술로 인정 받아 현재 임상에서 적용 가능합니다.[보건복지부\_신의료 기술의 안전성유효성평가결과 고시 개정(제2015-209호)].

## 결론

알로푸리놀에 의한 SCAR는 드물지만 치명적인 질환으로 발생에 있어 HLA-B\*5801 유전형이 매우 중요합니다. 현재까지의 연구를 바탕으로 사전 검사를 통해 HLA-B\*5801 유전형을 확인하고 음성 환자에서만 알로푸리놀을 투여하면 SCAR 발생을 예방할 수 있을 것으로 기대합니다.