



임상 자료를 활용한 레보세티리진과 세티리진이 유도한 간손상 평가

성은지¹ · 문미라¹ · 조윤숙¹ · 이해숙¹ · 김향숙¹ · 이주연^{2*}

¹서울대학교병원 약제부, ²한양대학교 약학대학

(2014년 4월 6일 접수 · 2014년 6월 30일 수정 · 2014년 7월 3일 승인)

Preliminary Evaluation of Levocetirizine and Cetirizine Induced Liver Injury

Eun Ji Sung¹, Mira Moon¹, Yoon Sook Cho¹, Hye Suk Lee¹,
Hyang Sook Kim¹, and Ju-Yeun Lee^{2*}

¹Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 110-744, South Korea

²College of Pharmacy, Hanyang University, Gyeonggi-do 426-791, South Korea

(Received April 6, 2014 · Revised June 30, 2014 · Accepted July 3, 2014)

Objectives: The aim of this study was to identify the causal relationship between use of levocetirizine or cetirizine, and liver injury, by comparing frequency and pattern of hepatotoxicity in levocetirizine or cetirizine prescribed patients. **Methods:** This is a retrospective observational study, using data retrieved from electronic medical record system. Among 1164 patients prescribed levocetirizine or cetirizine during study period (Jul, 2009 – Jun, 2010) at Seoul National University Hospital, 543 patients with more than 4- time liver function test (LFT) results were included in final analysis. Liver injury was defined as greater than 3 times elevated level of alanine aminotransferase or 2 times elevated level of alkaline phosphatase or total bilirubin, compared to upper limit of normal, in patient with normal liver function at baseline. The frequency and pattern of liver injury were assessed. **Results:** Incidence of liver injury in patients prescribed with levocetirizine or cetirizine were 1.48% and 2.94%, respectively. With few exceptions, most injuries were shown to be hepatocellular type. Rapid recovery was observed after drug cessation and long term use tends to be associated with incidence of liver injury. In patient with digestive system disorder, rate of liver injury was significantly higher ($p=0.011$). **Conclusion:** The result of this study implies potential need of liver toxicity monitoring, especially in patients taking long term levocetirizine or cetirizine or in patient with digestive system disorder. However, prospective large scale observational study is needed to confirm liver injury associated with the use of levocetirizine or cetirizine.

□ Key words - drug-induced liver injury, levocetirizine, cetirizine, liver function test

약인성 간손상(drug-induced liver injury, DILI)에 대한 연구와 사례가 꾸준히 증가되고 있다. 2010년에 발표된 논문에 따르면 1100가지 이상의 의약품, 한약을 포함한 건강기능식품 투여로 인한 간손상이 알려져 있으며,¹⁾ 약물유해반응 중 10% 정도가 약물에 의한 간손상으로 보고되고 있다.²⁾ 몇 가지 사례를 제외하고는 약물복용중단 후 간손상이 호전되는 양상을 보이나, 대부분의 약인성 간손상은 예측이 불가능하며, 면역반응에 의한 과민반응 또는 특이반응(idiosyncrasy)의 기전으로 발생하기 때문에 진단에 어려움이 많고, 연구마다

판단기준에 차이가 있어 왔다.³⁾

Levocetirizine과 cetirizine은 2세대 항히스타민제로 알레르기 비염, 두드러기 등의 질환 치료에 효과적이며,⁴⁾ 1세대 항히스타민제와 달리 진정 또는 항콜린성 부작용이 적은 것이 특징이다.⁵⁾ Levocetirizine은 cetirizine의 활성 광학이성질체(active enantiomer)로서 그 자체가 최종 대사체로 체내에서 거의 대사되지 않고 대부분 신장으로 배설된다.⁶⁾

우리나라 국민건강보험공단에서 발표한 자료에 의하면 이 두 약물의 적응증인 알레르기 비염과 두드러기로 인해 진료본 환자수가 2006년부터 2010년까지 꾸준히 증가된다고 보고되었으며,⁷⁾ 이들 항히스타민제의 사용빈도도 계속 증가되어 왔다.

Cetirizine 임상시험에서는 치료 중 일시적인 간효소치 상승이 2% 미만에서 발생한다고 보고되었으며, 시판 후 임상

Correspondence to : Ju-Yeun Lee

Lab of Clinical pharmacy
College of Pharmacy, Hanyang University,
Gyeonggi-do 462-791, South Korea
Tel: +82-31-400-5814, Fax: +82-31-400-5958
E-mail: jypharm@hanyang.ac.kr

증례가 2000년에 처음 보고된 이후,⁸⁾ cetirizine과 관련된 간손상에 대한 소수의 증례가 보고된 바 있다.⁹⁻¹⁰⁾ Levocetirizine의 경우에도 제조회사 허가정보에는 임상시험에서 관찰된 1% 미만에서 혈중 bilirubin, transaminase 수치 상승이 기록되어 있으며,¹¹⁾ 2011년 이 약물과 관련된 간손상 사례가 처음으로 보고된 바 있다.¹²⁾

항히스타민제의 간손상에 관한 기전으로는 H1-receptor와 CYP2D6 사이의 구조 유사성으로 CYP2D6 발현 간세포에서 면역반응을 유도해 염증반응을 일으켜 간을 손상시킬 수 있다는 가설도 제시된 바 있다.¹⁰⁾

실제 임상에서는 cetirizine과 levocetirizine에 의한 간손상이 크게 고려되지 않고 있지만, 현재까지의 근거로는 임상현장에서 이들 약물에 의한 간손상 정도는 확신할 수 없는 상태이며, 이를 확인하기 위한 이전 연구 또한 제한적이다. 따라서 본 연구에서는 서울대학교병원에서 처방된 levocetirizine과 cetirizine을 복용한 환자를 대상으로 간기능 검사수치를 기반으로 간손상 발현빈도와 패턴을 분석하여 이들 약물로 인한 간손상을 평가하고자 하였다.

연구 방법

연구대상 및 자료수집

연구 기간 및 대상환자

2009년 7월 1일부터 2010년 6월 30일까지 서울대학교병원에서 의약품을 처방 받은 환자 중 alanine transaminase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB) 검사 수치가 4회 이상 있는 환자의 의료정보를 포함한 의학연구윤리심의위원회(Institutional review board, IRB) 승인 받은 환자의 개인정보가 삭제된 데이터로부터, levocetirizine과 cetirizine을 처방 받은 환자를 추출하여 본 연구의 대상으로 하였다. 대상환자 중 연구기간 전 1년간 대상약물 복용기록이 있었던 환자, 약물 복용기간 전후 검사기록이 없는 환자와 약물처방 전 간기능 검사수치가 정상범위를 초과한 환자는 제외하였다.

자료수집

대상 환자들의 전자의무기록을 이용해 후향적으로 검토하였으며, 다음과 같은 내용을 조사하였다.

- 가. 환자정보: 성별, 나이, 진단코드, 병용약물
- 나. 임상검사자료: 검사일자, ALT, ALP, TB
- 다. 대상약물 투약정보: 처방개시일, 처방종료일, 마지막 처방까지 처방일수

본 연구에서 간기능 검사는 복용 전 검사는 처방개시일 바로 직전 검사결과, 복용 후 검사는 약물 복용기간 중 검사결과로 수집하였으며 복용중단 후 검사결과는 약물복용 중단 후 4주 이내의 검사결과로 정의하고 수집하였다.

진단명은 통계청의 한국표준질병사인분류 6차 개정판에 따라 질환 코드를 기준으로 분석하였다.

간손상의 정의

간손상 판단기준

본 연구에서 간손상 판단기준은 2006년 Navarro VJ 등이 제시한 기준을 참고하여,¹³⁾ 다음의 세가지 조건 중 한가지 이상 해당하는 경우로 하였다.

- 가. ALT > 3 × 정상 상한치
- 나. ALP > 2 × 정상 상한치
- 다. TB > 2 × 정상 상한치(ALT나 ALP 상승을 동반한 경우)

위 조건에 부합하는 환자군을 ‘간손상군(Liver injury group)’으로, 부합하지 않는 환자군을 ‘비손상군(Non-injury group)’으로 정의하였다. 비손상군은 다음과 같이 세분화하였다. 상기 간기능 검사수치 중 한가지 이상 정상 상한치(Upper limit of normal range, ULN) 초과하여 상승한 경우 중등도 상승군(moderate group)으로, 그렇지 않은 경우를 정상군(normal group)으로 분류하여 비교하였다. 간 수치의 ULN은 서울대학교병원 기준치를 참고하여, ALT 40 IU/L, ALP 115 IU/L, TB 1.2 mg/dL를 기준으로 하였다.

간손상 패턴

본 연구에서 간손상 패턴은 상대적으로 ALT가 상승된 경우 ‘간세포손상형(hepatocellular)’, ALP나 TB가 상승한 경우 ‘담즙정체형(cholestatic)’으로 분류하였고, ALT와 ALP가 모두 상승한 경우 ‘혼합형(mixed)’으로 분류하였다.¹³⁾

통계방법

간손상군과 비손상군에서 일반적 특성을 비교하기 위해 먼저 간기능 검사수치 및 약물 복용기간에 대한 비교는 Mann-Whitney U test (mean±SD)를 시행하였으며, 두 군 사이의 진단명과 병용약물의 사용비율은 Chi-square Test를 시행하여 비교하였다. SPSS Ver. 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계프로그램을 사용하였으며, 95% 신뢰구간에서 유의성을 판단하였다.

연구 결과

연구대상 환자의 특성

연구기간 중 전체 데이터에서 levocetirizine과 cetirizine을 처방 받은 환자는 각각 491명, 673명으로 이 중, 연구기간 전 1년간 복용기록이 있었던 환자 각각 94명, 119명, 약물복용기간 전후 검사기록이 없는 환자 각각 105명, 67명, 약물 처방 전 간기능 검사수치가 정상범위 내에 있지 않은 환자 각각 89명, 147명을 제외하여 선정기준을 만족하는 대상환자 각각 203명, 340명이 본 분석에 포함되었다. 대상환자에서

Table 1. Patient demographics.

		Levocetirizine group		p-value	Cetirizine group		p-value
		Liver injury group (n=3)	Non-injury group (n=200)		Liver injury group (n=10)	Non-injury group (n=330)	
Gender	Male (n, %)	1 (33.3%)	88 (44%)	0.712	6 (60%)	123 (37.3%)	0.145
	Age (year, mean±SD)	65.67±30.35	58.19±14.12	0.504	49.40±9.23	56.08±13.76	0.073
Baseline	ALT (IU/L)	23.00±6.93	19.42±7.60	0.341	23.20±9.64	20.38±8.40	0.374
	LFT ALP (IU/L)	75.33±26.35	73.25±19.00	0.782	68.40±22.34	69.19±18.92	0.639
	(mean±SD) TB (mg/dL)	0.80±0.20	0.60±0.24	0.108	0.66±0.22	0.57±0.21	0.147

SD (standard deviation); LFT (liver function test); Levocetirizine group (patients taking levocetirizine); Cetirizine group (patients taking cetirizine)

levocetirizine과 cetirizine의 복용량은 모두 1회 1정, 1일 1회 상용량으로 투여되었다.

간손상군으로 분류된 환자는 levocetirizine 복용환자 203명 중 3명(1.48%), cetirizine 복용환자 340명 중 10명(2.94%)이었으며, 나머지 환자는 비손상군으로 분류되었다. Levocetirizine 복용군에서 환자의 성별분포는 간손상군이 남자 1명, 여자 2명이었고, 비손상군은 남자 88명, 여자 112명 이었다. 평균연령은 간손상군이 65.67±30.35세였고, 비손상군은 58.19±14.12세였다. Cetirizine 복용군에서 환자의 성별분포는 간손상군이 남자 6명, 여자 4명이었고, 비손상군은 남자 123명, 여자 207명 이었다. 평균 연령은 간손상군이 49.40±9.23세였고, 비손상군은 56.08±13.76세였다. Levocetirizine과 cetirizine 복용군 각각에서 간손상군과 비손상군 사이에 연령과 성별의 차이는 없었고, 약물 복용전의 간효소 수치에도 유의한 차이가 없었다(Table 1).

약물 복용기간

약물 복용기간의 평균은 levocetirizine 복용군의 경우 간손상군은 111.00±60.10일, 비손상군은 39.05±54.07일이었으며 (p=0.024), cetirizine 복용군의 경우 간손상군은 88.00±123.04일, 비손상군은 37.45±61.74일이었다(p=0.582). 각각의 약물 복용군 모두 비손상군에 비해 간손상군의 평균 약물복용기간이 길었지만 levocetirizine 복용군에서만 통계적으로 유의하게 차이가 있었다.

간손상 발생 비율과 패턴 분석

간손상 발생 비율

Levocetirizine 복용군 203명 중 간손상군으로 판단된 환자수는 3명(1.48%)이었으며, cetirizine 복용군 340명 중 간손상군으로 판단된 환자수는 10명(2.94%)였다. Levocetirizine 복용환자 중 비손상군 200명 중에 중등도 상승군이 40명 (19.70%), 정상군이 160명(78.82%)이었으며, 간손상군과 중등도 상승군을 합치면 levocetirizine 복용군의 21.18%에서 간기능수치 이상을 나타냈음을 확인할 수 있었다(Fig. 1).

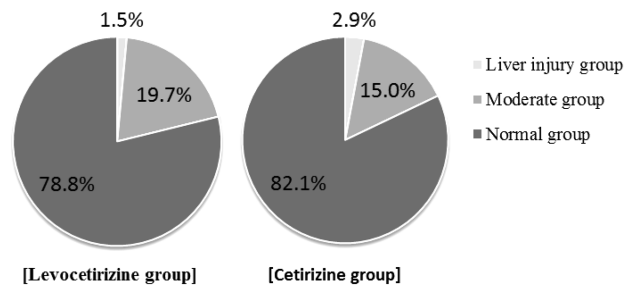


Fig. 1. Frequency of liver injury in levocetirizine group (left) and cetirizine group (right).

Cetirizine 복용환자 중 비손상군 330명 내에서는 중등도 상승군이 51명(15.00%), 정상군이 279명(82.06%)이었으며, 간손상군과 중등도 상승군을 합치면 cetirizine 복용군의 17.94%에서 간기능수치 이상을 나타냈다(Fig. 1).

간손상 패턴 분석

간손상군과 중등도 상승군에서의 간손상 패턴을 분석한 결과 levocetirizine, cetirizine 복용군 모두 상대적으로 ALT 수치가 상승한 환자가 가장 많았으며, 따라서 간손상 패턴은 간세포 손상형이 가장 많았으며, 그 다음은 담즙정체성 유형이 많음이 확인되었다(Fig. 2).

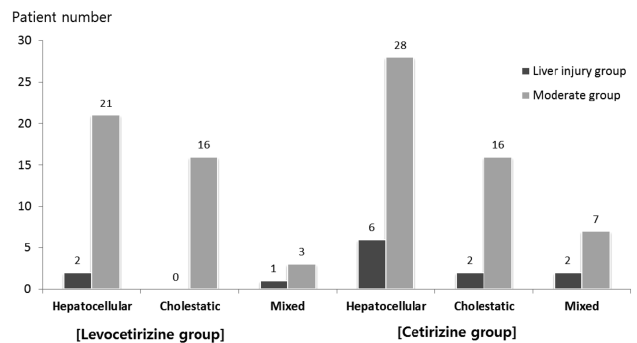


Fig. 2. Type of drug induced liver injury (left; levocetirizine group, right; cetirizine group).

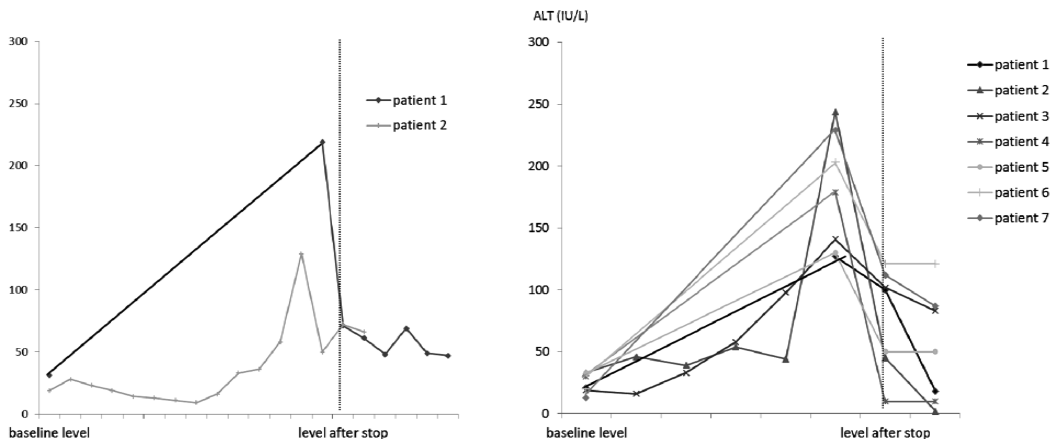


Fig. 3. ALT level change after levocetirizine (left) and cetirizine (right) cessation.

약물복용 중단 후 검사수치 변화

간손상 패턴 분석결과 상대적으로 ALT가 상승한 환자가 많은 것을 참고하여, 간손상군 중 ALT 수치가 정상 상한치의 3배 이상 상승한 환자에서 약물 복용 전, 복용 중, 복용중단 후 ALT 수치의 변화를 관찰해 보았다. Levocetirizine 복용군에서 복용중단 후 4주 내에 검사기록이 없는 환자를 제외한 2명 환자의 ALT 수치변화를 조사해본 결과 약물복용 중단 후 수치가 감소하는 양상을 보였다(Fig. 3). Cetirizine 복용군의 경우도 검사기록이 없는 환자를 제외한 7명의 환자의 ALT 수치를 분석한 결과 약물복용 중단 후 수치가 감소하였다(Fig. 3).

진단명과 병용약물 분석

Levocetirizine과 cetirizine을 복용한 대상군 전체에서 환자들의 진단명과 병용약물을 간손상군과 비손상군으로 분류하여 분석하였다. 간손상군에서 소화기계통 질환으로 진단받은 환자군만이 통계적으로 유의하게 비손상군에 비해 많았다

(Table 2).

병용약물 중 간손상 가능성이 있다고 보고된 약물을 기준으로 분석한 결과, amitriptyline, losartan이 비손상군에 비해 간손상군에서 병용된 환자수가 많았으나(p<0.05), 간손상 보고된 약물의 합으로 비교해 보았을 때에는 두 군간의 유의한 차이가 없었다(Table 3).

고찰

항히스타민제 중 levocetirizine과 cetirizine은 간효소를 상승시킬 가능성이 적다고 알려져 있지만 본 연구 결과 간손상이 있다고 판단된 환자가 levocetirizine, cetirizine 복용군 각각 1.48%, 2.94%였으며, 간손상의 정도는 아니어도 간세포가 파괴되고 있음을 시사하는¹⁴⁾ 간수치 상승 환자군(중등도 상승군)이 각각 19.70%, 15.00%로 대상약물 복용 후 LFT 수치가 정상 상한치 이상으로 상승된 환자의 비율은 각각 21.18%, 17.94% 정도임을 확인할 수 있었다.

Table 2. Principal diagnosis in Liver injury group and Non-injury group.

International Statistical Classification of Diseases	Liver injury group, n (%) (n=13)	Non-injury group, n (%) (n=530)	p-value
B - Certain infectious and parasitic diseases	-	17 (3.21)	0.519
C - Neoplasms	9 (69.23)	409 (77.17)	0.804
D - Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism	3 (23.08)	114 (21.51)	0.914
E - Endocrine, nutritional and metabolic diseases	3 (23.08)	78 (14.72)	0.487
I - Diseases of the circulatory system	3 (23.08)	137 (25.85)	0.861
K - Diseases of the digestive system	4 (30.77)	40 (7.55)	0.011
M - Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	-	4 (0.75)	0.754
N - Diseases of the genitourinary system	1 (7.69)	61 (11.51)	0.698
R - Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified	-	1 (0.19)	0.876

Table 3. Concomitant use of hepatotoxic drugs in Liver injury and Non-injury group.

Co-medication drug	Liver injury group, n (%) (n=13)	Non-injury group, n (%) (n=530)	p-value
Atorvastatin	1 (7.69)	8 (1.51)	0.099
Aspirin	0 (0.00)	12 (2.26)	0.588
Acetaminophen	2 (15.38)	69 (13.02)	0.828
Amoxicillin	1 (7.69)	14 (2.64)	0.297
Amitriptyline	2 (15.38)	11 (2.08)	0.004
Losartan	1 (7.69)	3 (0.57)	0.004
Total	7	117	0.055

기존 문헌과 본 연구에서 모두 levocetirizine 보다는 cetirizine 복용 환자군에서 간효소 상승 빈도가 높았으며, 기존 문헌에서 levocetirizine과 cetirizine 각각 1%, 2% 미만에서 transaminase 수치 상승이 보고^{8,9)}된 것에 비해 본 연구에서는 약간 높은 비율을 나타내었다.

본 연구가 후향적 연구이며, 간수치 검사 결과가 있는 환자의 자료만을 이용하였기 때문에, 본 연구에서는 밝혀지지 않은 간독성의 위험인자로 인해서 대상 환자가 일반 환자보다 간기능 검사를 더 자주 시행할 가능성이 있어 환자선택 편향의 가능성이 있기 때문에 본 연구에서 간손상 발생률이 더 크게 추정되었을 가능성이 있다.

또한 본 연구에서는 약물투여와의 시간적 인과성 이외의 개별 환자에서 간손상에 영향을 줄 수 있는 요인, 재투여 등 약물로 인한 간손상의 인과성을 모두 확인하지 않았기 때문에 실제보다 발생률이 더 크게 추정되었을 가능성이 있다.

본 연구의 대상환자는 levocetirizine 및 cetirizine 사용 전 간기능 검사수치가 정상이었던 환자를 대상으로 하였지만 기저질환으로 간질환을 포함한 소화기계질환이 있는 환자를 모두 포함하여 분석하였고, 이러한 기저질환이 있는 환자에서 간손상의 가능성이 더 커짐을 확인할 수 있었다. 또한 비록 통계적 유의성은 levocetirizine 투여 환자에서만 확인할 수 있었지만 두 약물 모두 장기간 사용시 간손상의 가능성이 더 커짐을 확인할 수 있었다. 간손상군과 비손상군 사이 약물병용에 있어서의 유의한 차이가 없었다.

현재까지 흔히 처방될 수 있는 levocetirizine이나 cetirizine의 간손상에 관한 시판 후 조사 연구가 거의 시행된 바 없었으므로 본 연구가 이들 두 의약품 사용 환자에서 간손상의 가능성에 대비하여 간기능에 대한 모니터링이 필요하다는 점, 특히 기저 소화기계질환이 있는 환자이거나 처방기간이 길어질 경우에는 더 세심한 주의가 필요하다는 점을 환기시켰다는 데 의의가 있다.

그러나 본 연구의 제한점으로는 앞에서 언급한 후향적 연구라는 점, 선택편향의 가능성 이외에 처방자료를 이용하였

기 때문에 환자의 처방된 약에 대한 복용여부가 불확실하다는 점, 병용된 약을 본 병원에서 처방된 약만을 의무기록을 통해서 확인했기 때문에 이외 타병원에서 복용하고 있는 약, 환자가 복용하였을 일반약이나 건강보조식품 등은 확인할 수 없었기 때문에 다른 약물의 영향을 배제할 수 없다는 점 등 다양한 인자를 고려하지 못하였다는 것이다. 또한, 약물에 의한 간손상을 판단하는 표준지표가 없어 연구마다 판단의 차이가 있으며, 실험실적 검사수치로만 판단하였으며, 생검을 통한 병리검사 결과를 확인한 것이 아니기 때문에 간손상의 실제 진단이나 실제 정확한 발생률을 확인하는 데는 한계가 있다. 또한 대상환자수가 적고, 간손상 환자수의 수가 많지 않아 간손상에 영향을 미치는 요인분석을 시행할 수 없었다.

따라서, 향후 전향적, 대규모 연구에 의해서 이들 약물에 의한 간손상 발생률 및 간손상에 영향을 미치는 요인에 대한 확인 연구가 필요하다.

결론

본 연구를 통해 levocetirizine과 cetirizine으로 간손상 또는 경미한 간기능 수치 이상이 유발될 수 있음을 확인할 수 있었으며, 장기간 약물을 복용한 환자, 소화기계질환을 가진 환자의 경우 간손상이 발생할 확률이 유의하게 큼을 확인할 수 있었다. 향후 전향적인 대규모 관찰연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52(6):2065-76.
2. UpToDate, Drugs and liver: Metabolism and mechanisms of injury. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/drugs-and-the-liver-metabolism-and-mechanisms-of-injury> (Accessed on October 15, 2013)
3. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury, *Clin Infect Dis* 2004;38:S44-S48.
4. Baltes E, Coupez R, Giezek H, et al. Absorption and disposition of levocetirizine, the eutomer of cetirizine, administered alone or as cetirizine to healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15(4):269-77.
5. Bartra J, Valero AL, del Cuvillo A, et al. Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(1):29-36.
6. Bloebaum RM, Grant JA. Levocetirizine: the allergist's arsenal grows larger. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(7):1581-8.
7. National Health Insurance Service, Increase in 'seasonal

- allergic rhinitis' patients every September, 2011. Available from: <http://www.nhis.or.kr/cms/board/board/Board.jsp?act=VIEW&communityKey=B0039&boardId=22333>(Accessed on October 30, 2013)
8. Fong DG, Angulo P, Burgart LJ, *et al.* Cetirizine-induced cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:250-3.
 9. Jurawan R, Smith A. Severe hepatitis in a primary sclerosing cholangitis patient receiving recent cetirizine therapy. *N Z Med J* 2010;123(1309):106-7.
 10. Pompili M, Basso M, Grieco A, *et al.* Recurrent acute hepatitis associated with use of cetirizine. *Ann Pharmacother* 2004;38:1844-7.
 11. Xyzal (levocetirizine dihydrochloride) Prescribing Information. Available from: <http://products.sanofi.us/xyzal/xyzal.pdf> (Accessed on September 30, 2013)
 12. Ekiz F, Yüksel I, Ekiz O, *et al.* Levocetirizine induced hepatotoxicity in a patient with chronic urticaria. *Ann Hepatol* 2011;10(2):237-8.
 13. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Eng J Med* 2006;354:731-9.
 14. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. *N Eng J Med* 2000;342:1266-71.