

| 특집 |

## Drug-induced skin reactions

... 해외 의약품 안전성 정보 ...

### Revatio® (Sildenafil)

미국 FDA는 폐동맥성 고혈압(Pulmonary arterial hypertension, PAH) 소아 환자에게 Revatio®(sildenafil)를 처방하는 것에 대한 경고조치를 발표했다. Revatio®는 성인의 PAH 치료에 FDA 승인을 받았으나, 의료진들은 치료이익이 각 환자의 잠재적 위험을 상회하는지를 반드시 고려하여야 한다. FDA는 2012년 8월 Revatio®의 약품라벨에 “Revatio® 사용시, 특히 장기 처방시에, 소아에게는 추천되지 않음.”이라는 경고 문구를 추가하도록 지시하였다. 이것은 폐동맥성 고혈압 소아 환자에게 실시한 장기간 임상연구에서 Revatio® 용량이 증가할수록 사망률이 증가한 연구결과를 토대로 하고 있다. 이 조치는 Revatio®가 소아환자에게 사용 금지라는 뜻은 아니므로 Revatio® 처방시 benefit-risk profile을 살펴보고, 다른 치료법이 제한적이며 면밀한 모니터링이 가능한 소아에게는 사용 가능할 수도 있음을 주시하여야 한다.

- FDA, 31/MAR/2014 -

### Doribax® (Doripenem)

미국 FDA는 항생제 도리페넴(국내 상품명 피니박스주사, 일동제약)에 대한 안전성 서한을 발표했다. FDA는 현지시간으로 6일 인공호흡기관련폐렴(Ventilator-associated pneumonia, VAP) 환자에게 도리페넴을 사용할 경우 사망률이 증가한다는 경고문구를 추가하도록 했다. 경고문구를 추가한 근거가 되는 임상시험은 2011년 안전성 우려 때문에 조기 중단되었다. 이중 맹검 무작위 비교시험인 이 시험은 도리페넴의 7일간 치료와 이미페넴/실라스타틴의 10일간 치료에 의한 VAP환자의 예후를 검토했다. 그 결과, 대조군(16.7%)에 비해 도리페넴군(23.0%)에서 사망률 증가 및 임상적 치유율이 낮아진 것으로 나타나 조기 중단되었다. FDA는 이 시험의 데이터 분석 결과에 근거해 첨부문서의 ‘경고 및 사용상 주의사항’에 VAP환자의 사망률이 증가한다는 점과 VAP는 적응증 외 사용이라는 내용을 추가했다. 또한 의료관계자들에게 “VAP 치료시 효과가 부작용을 상회할 경우에만 사용해야 한다”고 덧붙였다.

한편, 현재 도리페넴의 적응증(복잡성 복강내감염증, 신우신염 등을 포함한 복잡성 요로감염증)에 대한 안전성과 효과는 기존과 마찬가지로 밝혔다. 우리나라 질병관리본부는 병원내 감염병 중 치사율이 가장 높은 질병은 폐렴이며 이 가운데 60%는 중환자실 등에서 사용하는 인공호흡기 관련 폐렴이라고 밝혔다. 식약처에 따르면 국내에 허가된 도리페넴 주사제는 일동제약 '피니박스주사0.25그램' 1품목이다.

- FDA, 06/MAR/2014 -

### 아주대병원 지역의약품안전센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- Drug-induced skin reactions 2~3면
- 지역의약품안전센터 소식 4면



한국의약품안전관리원

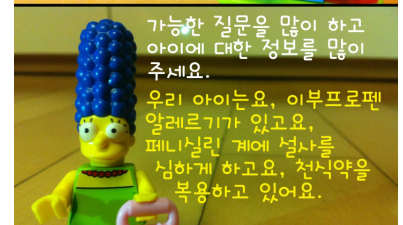
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

### 만화로 보는 ADR



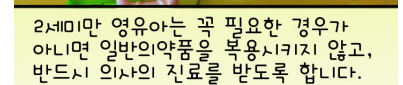
'어린이 약물 복용 십계명' 중에서

데헛~



가능한 질문을 많이 하고 아이에 대한 정보를 많이 주세요.

우리 아이는요, 이부프로펜 알레르기가 있고요, 페니실린 계에 설사를 심하게 하고요, 천식약을 복용하고 있어요.



2세미만 영유아는 꼭 필요한 경우가 아니면 일반의약품을 복용시키지 않고, 반드시 의사의 진료를 받으도록 합니다.

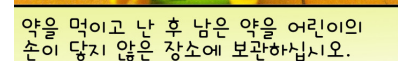


아이에게 약을 반드시 무슨 정해진 용법,

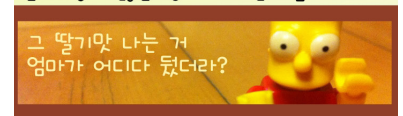
먹이기 전에, 약인지 확인하시고, 용량을 지켜주세요.

빨간 물약 3mL 하루세번  
항생제 물약 5mL 하루 두번

열날때마다 해열제 시럽 5.5mL  
엄마하기 참 힘드세요?



약을 먹고 난 후 남은 약을 어린이의 손이 닿지 않은 장소에 보관하십시오.



그 딸기맛 나는 거 엄마가 어디다 뒀더라?



아이가 약을 복용하는 동안 이상한 증상이 나타나면 의사 또는 약사와 상의하십시오!

전하진(아주대병원)

※ADR : Adverse Drug Reaction



## Quiz

다음 중 Revatio® (sildenafil)에 대한 설명 중 옳은 것은?

- ① 소아의 PAH치료를에 FDA 승인을 받았다.
- ② 소아 환자에게는 절대로 사용하면 안된다.
- ③ 소아에게 사용, 특히 장기 처방시에는 추천되지 않는다.
- ④ 소아 PAH 환자에게 강력히 추천된다.

\* 정답을 아시는 분은 [adr@ajou.ac.kr](mailto:adr@ajou.ac.kr) 로 보내주세요. 추첨을 통하여 소정의 상품을 드립니다.

## Drug-induced skin reactions

동아대학교병원 알레르기내과/지역의약품안전센터 남 영 희

약물유해반응은 다양한 장기에 이상반응을 일으킬 수 있으며, 그 중 피부증상이 가장 흔한 것으로 알려져 있다.<sup>1,2</sup> 발진(rash)은 가장 흔한 피부 증상으로 대부분 의심약제 투여 후 첫 1주 이내에 약발진이 발생하지만, 항생제나 allopurinol 등과 같은 일부 약제들은 투여 2주 후에서 수개월 뒤에도 증상이 발생할 수 있다.<sup>3</sup> 1966년부터 2000년까지 MEDLINE database를 조사한 연구에서는 morbilliform 발진, 두드러기가 가장 흔한 피부 반응이며, 원인약제로는 항생제가 가장 높은 빈도를 차지하였고, 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)는 특히 두드러기를 잘 일으키는 것으로 보고되었다.

약제 투여 후 이상반응이 나타나는 시간을 기준으로 1시간 이내에 발생하는 즉시형 과민 반응은 IgE 매개형 면역반응으로 두드러기, 혈관부종이 대표적이며 피부 이외에도 기관지 수축, 아나필락시스 양상으로 나타나기도 한다. 원인 약제로는 베타락탐계 항생제가 가장 흔하며, 그 외 항생제, NSAIDs, 근이완제가 대표적인 약제이다. 지연형 과민반응은 T세포 매개형 반응으로 임상양상이 매우 다양하게 나타날 수 있는데, 홍반성 반구진(erythematous maculopapule), 지연형 두드러기성 발진(urticarial exanthema)이 대표적이다. 특히 중증피부유해반응(severe cutaneous adverse reactions, SCARs)은 10,000명에 1명 꼴로 드물게 발생하지만 생명을 위협할 수도 있어 매우 주의 깊게 살펴보아야 할 약물 유해 반응이다.<sup>4</sup>

### 1. 급성 전신성 발진성 농포증(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)

작은 크기의(<5mm) 비화농성 농포성 발진이 전신에 급격히 나타나며, 고열(>38°C), 호중구 증가증이 주로 동반된다. 점막과 내부 장기는 대부분 침범하지 않는다. 원인 약제를 중단하면 대개 15일 이내로 증상이 호전되며, 예후는 매우 좋은 편이나 사망률은 5%까지 보고되고 있다.<sup>5</sup>

### 2. DRESS(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군

피부발진, 혈액학적 이상소견(호산구 증가, 비특이적 림프구), 내부 장기를 침범하는 소견(발열, 임파선병증, 간기능 이상, 신기능 이상, 간질성 폐장염, 심근염 등)을 주로 나타낸다. 항전간제, sulfonamide, minocycline, allopurinol이 흔한 원인약제로 투여 후 2주에서 6주 후에 증상이 주로 나타나지만 수개월 이후에 증상이 발생하기도 한다. 피부발진, 간기능 이상소견은 약물 중단 후에도 수 주간 지속될 수 있으며, 사망률은 10%로 보고되고 있다.

### 3. 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS), 독성표피괴사용해증(toxic epidermal necrolysis, TEN)

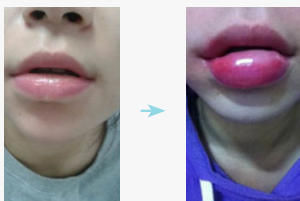
SJS 는 피부와 점막을 침범하며, 주로 몸통에서 시작하여 병변이 융합하는 양상을 보이며 전신 피부의 10% 미만이 탈락된다. TEN은 SJS과 유사한 피부병변을 보이고 전신 피부의 30% 이상이 벗겨지며, 10~30%를 침범하는 경우 overlap syndrome 으로 분류하기도 한다. 전신의 점막을 침범할 수 있으므로, 위장관, 비뇨기관, 기관지, 특히 안과적 합병증 여부를 반드시 확인하여야 한다. 사망률은 SJS 경우 10% 미만이지만, TEN은 30-50%까지 보고되며, 주로 급성기에 감염과 다발성 장기부전에 의한 패혈증으로 사망한다.<sup>6</sup> SCORTEN (표 1)을<sup>7</sup> 이용하여 중증도 및 사망률을 예측할 수 있으며, 입원 후 24시간 이내와 3일 뒤에 측정하여야 한다.

## □ 표 1 : SCORTEN 측정표와 사망률

예측요소	점수	SCORTEN	사망률(%)
나이 > 40세	1	0-1	3.2
악성 질환	1	2	12.1
맥박수 > 120회/분	1	3	35.3
전체 표피침범 범위 >10%	1	4	58.3
혈청 urea > 10 mmol/L (28mg/dL)	1	≥5	90
혈청 glucose > 14 mmol/L (252 mg/dL)	1		
혈청 bicarbonate < 20 mmol/L (20mEq/L)	1		

### □ 증례 1 : Angioedema

- 22세 여자환자로 급성 편도선염으로 augmentin 복용 후 2시간 뒤 입술부종으로 응급실 내원
- 항히스타민제, 스테로이드 사용 후 증상 호전보여 4시간뒤 퇴원

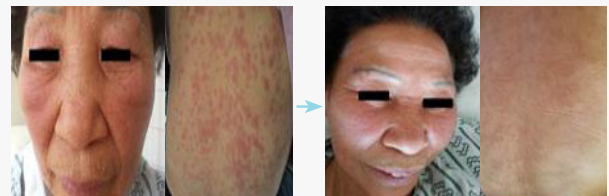


Augmentin 복용 전

복용 2시간 뒤

### □ 증례 2 : DRESS syndrome

- 68세 여자환자로 항결핵제 (INH, RFP, PZA, EMB) 복용 후 2주 뒤 전신 피부 발진, 고열, pancytopenia 소견보여 약물 중단
- 이상증상 호전 후 2차 항결핵제로 변경 투여하여 결핵 치료 종료



입원 첫 날

2주 뒤

### □ 증례 3 : Stevens-Johnson syndrome

- 56세 여자환자로 보름 전 관절염으로 NSAIDs 복용 후 3일전부터 피부 발진이 생겼으며, 금일 시력저하 소견 보여 본원 안과 들렀다 SJS 의심되어 알레르기 내과 전과됨
- 피부 80%이상 탈락되어 immunoglobulin 주입하며 전신 드레싱 시행 후 피부 병변 호전
- 양안 각막 혼탁으로 양막이식 시행하였으나 병변 호전없이 줄기세포 이식 후 안과 치료 지속중임



내원 첫 날

입원 6일째

입원 한달 후

### □ 참고문헌

1. Ives TJ, Bentz EJ, Gwyther RE. Drug-related admissions to a family medicine inpatient service. Arch Intern Med 1987;147:1117-20
2. Faich GA. Adverse-drug-reaction monitoring. N Engl J Med 1986;314:1589-92
3. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol 2001;137:765-70
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994;331:1272-85
5. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. [Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases) (author's transl)]. Ann Dermatol Venereol 1980;107:37-48
6. Atiyeh BS, Dham R, Yassin MF, El-Musa KA. Treatment of toxic epidermal necrolysis with moisture-retentive ointment: a case report and review of the literature. Dermatol Surg 2003;29:185-8
7. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2000;115:149-53



## 지역의약품안전센터 소식

### □ 약학대학생 대상 ADR 실무 실습

2014년은 약학대학생 임상 실무 실습 원년의 해로, 임상약학의 중요성과 함께 병원 실무 실습의 필요성이 강조되고 있다. 아주대학교 병원에서도 약학대학 5,6학년생을 대상으로 병원약사 업무 전반에 대한 교육을 실시하고 있으며, 지난 1월부터 아주대학교, 덕성여자대학교, 원광대학교, 성균관대학교 약대생 총 33명이 기초과정을 마쳤다. 실무 실습은 각 학교의 특성에 따라 8주~10주에 걸쳐 진행되었고, 아주대지역센터에서도 매주 3-4명의 학생을 대상으로 약물부작용 모니터링 관련 교육이 이루어졌다. 실습에 참가한 학생들은 지역의약품안전센터의 전반적인 업무와 약물유해반응 용어 및 보고 체계를 이해하고, 아주대 지역센터에 보고된 부작용에 대해 약물과의 인과성을 평가하여 약물유해반응 모니터링 회신서를 직접 작성하는 시간을 가졌다. 또한 자신이 경험하였던 약물유해사례를 직접 보고하고 평가하면서 부작용 보고의 필요성을 다시 한 번 인식하게 되었다. 약학대학생 교육은 올해 총 15회 이상 70여명의 학생을 대상으로 매회 1주일간의 교육이 계획되어 있으며, 아주대 지역센터는 앞으로 있을 교육기간동안에도 ADR 모니터링 체계에 대한 교육에 힘써 부작용 발생원인과 모니터링 체계에 대한 이해를 높여 ADR 모니터링 업무의 실무자를 양성하여, 차후 ADR 보고 활성화와 약물 안전 사용의 기반을 다지고자 한다.



### □ 약물유해반응 보고 활성화 홍보

아주대학교병원 지역의약품안전센터(이하 아주대 지역센터)는 지난 5월 15일(목) 아주대학교병원 주최로 진행된 간호사 보수교육에서 의약품 유해사례 보고 활성화를 위한 홍보활동 자리를 마련하였다. 아주대병원 별관 지하1층 대강당에서 진행된 교육에 참석한 간호사는 모두 160여 명이었고, 본 센터 참여연구원인 알레르기내과 반가영 임상강사도 약물 알레르기, ADR 감시의 필요성 및 보고 방법에 대해 강의하였다. 아주대 지역센터는 소식지와 의약품 부작용 신고안내 리플렛, 원내 전산시스템을 통한 ADR 보고 방법 안내서, 한국의약품안전관리원을 통한 의약품 유해사례 보고방법 안내서, 아주대 지역센터로 보고하는 방법 안내서 및 보고 서식 등으로 구성된 홍보물을 배포하였다. 간호사를 대상으로 한 이번 홍보활동을 통해 의약품 유해사례의 발견과 보고의 중요성을 상기시킴으로써, 의약품 부작용 보고가 더욱 활성화될 것을 확신한다.



## 4월 우수 보고자

2014년 4월 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 약물유해반응 보고자 중 류마티스내과 김현아, 신장내과 박인휘, 산부인과 이지선 선생님께서 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 분당차병원 김미애 선생님께서 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2014. 5. 21

E-mail adr@ajou.ac.kr

http://www.ajoumc.or.kr

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역의약품안전센터

443-721 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동 산5) 아주대학교병원 지역의약품안전센터 편집인 | 이영희, 견진옥, 전하진, 이주현, 김새별, 김세희, 진순경

\* 본 소식지는 2014년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.