

| 특집 |

## Drug-induced Neurological disorders

### ...국내 의약품 안전성 정보...

#### ● 식약처, 소염진통제 '디클로페낙' 안전 사용 당부 안전성 서한 배포

식품의약품안전처는 소염진통제 '디클로페낙' 함유 의약품(정제)에 대하여 캐나다 연방 보건부(HC)가 심혈관 관련 위험성으로 인해 1일 최대 권장량을 줄일 것을 권고함에 따라 국내 의약품 전문가 등에 안전성 서한을 배포한다고 밝혔다.

HC는 소염진통제 '디클로페낙'에 대한 연구자료 검토 결과, 정제의 투여량 및 사용기간에 따라 심근경색, 뇌졸중 등 위험이 증가하는 것으로 확인하고 ▲1일 최대권장량을 150mg에서 100mg으로 감량 ▲심혈관 또는 뇌혈관 질환 및 심혈관 질환 위험 인자가 있는 환자에는 투여 금지하는 것을 권고했다.

식약처는 이번 캐나다 HC의 정보 사항에 유의하여 처방·투약 및 복약 지도할 것을 국내 의사·약사 등에게 당부한다고 밝혔다.

또한, '디클로페낙' 함유 정제에 대한 국외 허가 및 조치 현황 및 국내 유해사례 등의 안전성을 평가하여 필요한 경우 해당 품목에 대해 허가 변경 등의 조치를 취할 계획이다.

국내에서 '디클로페낙'을 함유한 정제에는 단일제와 복합제(디클로페낙/미소프로스톨)가 있으며 단일제로는 '디클로페낙나트륨'을 함유한 제품(크라운제약(주)의 디나스정 등 18개사 26품목)과 '디클로페낙칼륨'을 함유한 제품(하나제약(주)의 카타스정50mg 등 3개사 4품목)이 있다. 복합제의 경우 한국화이자제약(주) 아스로텍정50mg 등 3개사 3품목이 있다.

- MFDS, 10/OCT/2014 -

### ...해외 의약품 안전성 정보...

#### ● FDA 검토관, '첸틱스' 블랙박스 경고 유지 권고

미국 FDA 검토관은 화이자의 금연 치료제인 '첸틱스(Chantix)-한국명 (첼픽스-Champix)'의 블랙박스 경고 문구를 유지할 것을 권고했다.

첸틱스는 졸음 및 자살 충동과 같은 중증 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다. 따라서 FDA는 지난 2009년 약물의 신경심리학적 부작용에 대해 블랙박스 경고 문구를 부여했다.

검토관은 화이자가 제출한 시판후 임상 시험 자료에 많은 한계가 있다고 말했다. 또한 임상 시험이 첸틱스와 연관된 모든 부작용을 포함하는 것은 아니라고 밝혔다.

FDA 검토관과 전문가들은 오는 16일 관련 사항에 대해 투표를 진행한다. 자문위원들은 검토관의 권고 사항을 반드시 따를 의무는 없지만 일반적으로 같은 의견을 낸다. 화이자는 2012년 첸틱스와 관련된 소송의 80% 합의를 위해 2억7300만불을 지급했다. 또한 2013년 매출은 2007년의 8억8300만불보다 감소한 6억 4800만불을 기록했다.

지난주 미국 비영리단체 5곳은 화이자가 첸틱스의 경고 문구를 제거해 줄 것을 요청한데 대해 시민 청원을 제출했다. 비영리단체는 약물에 의한 폭력, 우울증 등의 위험을 블랙박스 경고에 포함시킬 것을 FDA에 요청했다. FDA는 2008~2013년 사이 4만8200건의 부작용을 접수했으며, 이중 572건이 환자의 죽음과 연관이 있다고 밝혔다.

- FDA, 16/OCT/2014 -

## 아주대병원 지역약품안전센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- Drug-induced Neurological disorders 2~3면
- 지역약품안전센터 소식 4면



한국의약품안전관리원  
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

### 만화로 보는 ADR

난 관절염 치료로 유명한 병원에 다니고 있지

완벽한 자기관리

소염진통제 위장보호제

비염이 있지만 비염전문병원에서 잘 치료되고 있는 중이야

정기적으로 동네 내과에 가서 혈압을 체크하고 약을 처방받고 있어!

항히스타민제2종 스테로이드 위장보호제

혈압약 이노제

얼마전에 다리를 베어서 약을 먹어야 통증이 좀 낫더라고..

근육이완제 소염진통제 위장보호제

어지럼증이 있어서

항히스타민제(1세대) 진정제

밤에 잠을 못자서...

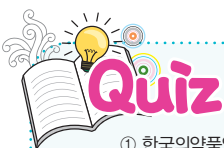
수면제

같은 성분 2종 같은 계열 3종 상호작용 가능한 약까지...

전하진(아주대병원)

최고의 병원, 최상의 치료도 좋지만 중복되는 약은 없는지 상호작용은 없는지 의사, 약사에게 꼭 확인하세요!!

※ADR : Adverse Drug Reaction



한국의약품안전관리원 홈페이지에 게시된 '의약품 유해사례 보고방법 안내 동영상'에 대한 설명으로 틀린 것은?

- ① 한국의약품안전관리원 홈페이지에 게시되어 있다.
- ② 일반인, 지역센터, 의약품전문가 및 제약회사 등 3개의 버전으로 제작되었다.
- ③ 의약품 유해사례 보고 방법에 대한 상세한 설명이 담겨 있다.
- ④ 동영상상 보려면 돈을 지불해야 한다.

\* 정답을 아시는 분은 adr@ajou.ac.kr 로 보내주세요. 주침을 통하여 소정의 상품을 드립니다.

## Drug-induced Neurological disorders

조선대학교병원 지역약품안전센터 권 용 은

약인성 신경질환(drug-induced neurological disorder)은 약물사용 후 의도하지 않게 신경계에 영향이 발생하는 것으로 약물은 신경계에 직접적으로 영향을 주거나(일차성 신경독성) 간접적으로 영향을 주어서 신경질환을 일으킬 수 있다(이차성 신경독성). 약인성 신경질환은 급성 혹은 아급성으로 나타날 수 있으며 대부분의 환자는 이 범주에 해당된다. 약물을 갑자기 중단한 뒤에 발생하는 예로 tramadol withdrawal seizure 가 있으며, 투여 후 수 개월 혹은 수 년 후에 신경병증이 서서히 발생하는 예로 valproic acid encephalopathy 가 있다. 약인성 신경병증은 드물게 일어나지만(약 2~4%) 증상을 치료하고 개선하기 위해서 이런 위험성을 파악하는 것이 중요하다.

### 중추신경성 신경질환

약인성 신경질환은 여러 가지 증상으로 나타날 수 있는데 항정신병약(antipsychotics), 항우울제(antidepressants), 일부 항암제(alkylators, vinca alkaloids, cisplatin, ifosfamide), 세팔로스포린계(cephalosporins), 퀴놀론계 항생제(quinolones), 페니실린(penicillins), 아미노필린(aminophylline) 등에 의해 약물 유발성 뇌병증이 발생하여 간질 증상이 나타날 수 있다. 약물 유발성 뇌혈관질환 발생기전은 기존 죽상경화성 동맥협착증이 있는 고령 환자에서 항고혈압제와 부정맥 유발약제를 사용할 경우 국소적으로 허혈이 발생할 수 있으며 해파린, 와파린, 아스피린 등의 약제는 뇌출혈을 일으킬 수 있다. 두통도 발생할 수 있는데 두통이 새로 발생할 수도 있으나 주로 기존의 편두통, 긴장성 두통, 만성 두통이 악화되며 이런 신경병증을 유발하는 약물로는 항우울제, 항히스타민제, 항진균제, 베타 차단제, 경구 피임약 등이 있다. 혼수(coma)는 저혈당, 저나트륨혈증, 간성 혼수 등 대사 장애로 발생할 수도 있으나 삼환계항우울제, 마약, 항진균제 등을 과다 복용할 경우 혈청의 약물 농도가 상승하여 혼수가 발생할 수 있다. 시신경계에 영향을 미치는 약물도 있는데 안과적 신경병증은 유전적이거나 후천적으로 나타난다. 후천적 요인으로 허혈성, 영양결핍성 그리고 독성물질이 포함되며 약물 유발성 안과적 신경병증은 독성 형태에 해당된다. 약물로 인해 안과적 신경병증이 나타나는 기전은 미토콘드리아의 기능부전, 시신경에 공급되는 혈행장애이다. 안과적 신경병증을 일으킨다고 알려진 약물에는 PDE-5 inhibitor, 아미오다론(amiodarone), 리네졸리드(linezolid), 에탐부톨(ethambutol), 그리고 이소니아지드(isoniazid)가 있다.

### 말초신경성 신경질환

신경계에 작용하는 부작용 중에서 가장 흔한 상황은 말초신경에서 일어난다. 손끝이나 발끝이 저리고 무감각해지고 손과 발에 쥐가 나는 것처럼 저리거나 화끈거리며 심한 경우 통증을 호소하게 된다. 또한 차가운 것에 노출 시 손발 저림과 통증강도가 높아지며 근육통, 허약감, 피로감, 일상생활의 어려움이 나타날 수 있다. 많은 약제들이 말초 신경병증과 연관되어 있다.

많은 약제들이 말초신경질환을 일으키는 것이 증명되었으나 무증상이거나 신경병증으로 예측 못하는 경우 등 아직 진단되지 않은 약제가 많다. 그리고 약성 중양이나 HIV 감염 같은 경우 질병에 내재된 신경병증이 있어 약물 유발성 신경병증과 감별이 어려울 때도 있다.

말초신경은 blood-nerve-barrier에 의해 보호되고 있어 다른 장기에 비해 독성 측면에서는 덜 위험한 편이다. 그러나 중추신경계에 비해 말초신경은 뇌척수액과 같은 물질이 없으며, blood-nerve-barrier는 blood-brain barrier에 비하여 독소침입을 막는데 덜 효과적이며 말초신경의 혈류는 자가 조절이 되지 않아 환경변화에 취약한 상태로 이러한 여러 가지 인자들로 인하여 위험에 취약하다. 일부 환자들이 잠재적인 독성 약물에 더 취약하게 만드는 많은 요소들도 있다. 유전적인 특성은 약물과 그 대사물의 독성이 증가되도록 대사체계의 변화를 일으키기도 한다. 그러므로 지금부터 여러 가지 신경병증을 일으킬 수 있는 약물들에 대해 알아보자 한다.

Table 1. Drug associated with peripheral neuropathy

Chemotherapy	Central nervous system acting	Antibiotics	Cardiovascular	Miscellaneous
5-Azacytidine	Amitriptyline	Nucleoside analogs	Amiodarone	Allopurinol
5-Fluorouracil	Gangliosides	Chloroquine	Enalapril	Almitrine
Cisplatin and analogs	Glutethimide	Chloramphenicol	Hydralazine	Cimetidine
Etoposide	Lithium	Clioquinol	Statins	Cyclosporin A
Gemcitabine	Thalidomide	Dapsone	Perhexiline	Colchicine
Hexamethylmelamine	Nitrous oxide	Ethambutol	Propafenone	Disulfiram
ifosfamide	Phenelzine	Fluoroquinolones		Penicillamine
Suramin		Metronidazole		Gold salts
Taxoids		Podophyllin resin		
Vinca alkaloids		Sulfonamides		
		Isoniazide		

자주 처방되지 않지만 디설피람(disulfiram), 페르헥실린(perhexiline), 알미트린(almitrine)이나 저용량에서도 독성을 나타내는 페니토인(phenytoin), 시타라빈(cytarabine), 단기간요법으로 처방되는 메트로니다졸(metronidazole)도 신경병증을 발생시킬 수 있다. 대부분 약물들은 사용량이 증가하면서 부작용이 보고되는데, 최근 적응증의 확대로 사용량이 증가하면서 중대한 독성이 나타난 탈리도마이드(thalidomide)를 대표적인 예로 들 수 있다. 산모에게 탈리도마이드(thalidomide) 투여로 사지가 짧은 기형아가 태어나는 포코멜리아(phocomelia)가 발생하였다는 것은 널리 알려진 일이다. 탈리도마이드(thalidomide) 투여로 신경병증이 발생한 환자에서 약물 투여를 중단하면 25%는 회복이 되고, 30%는 부분적으로 회복이 되었다는 보고가 있지만 나머지 45%는 전혀 증상이 개선되지 않았다는 것에 주목해야 한다. 그러므로 신경병증을 일으킬 위험성이 있는 약물 복용 시에는 의사의 자문을 받는 것이 중요하다. 항암요법을 받는 경우 손발 저림과 같은 신경독성은 화학요법의 용량을 제한하거나 치료를 중단시키게 되는 중요한 부작용 중의 하나이다. 항암요법으로 인한 말초신경병증은 신경독성 중 가장 흔한 부작용으로 전체 암환자의 10~20%에서 발생한다고 보고되고 있다. 항암제에 의한 대부분의 신경병증은 용량과 관련이 있으며 항암제에 의한 말초신경병증의 치료에서 가장 중요한 것은 항암제 투여를 중단하는 것이나 투여 중단 후에도 30~50%의 환자에서 비가역적인 변화가 이미 일어나 신경독성은 호전되지 않는다고 보고되고 있다. 또한 투여 중단 후에도 증상이 수개월간 지속될 수 있다. 말초신경병증을 일으키는 대표적 항암제로 시스플라틴(cisplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 빈크리스틴(vincristine), 벨케이드(velcade), 레날리도마이드(lenalidomide)가 있다. 그 외 사람면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus, HIV) 양성 환자에서 고강도 항레트로 바이러스요법(highly active antiretroviral therapy, HAART)에서 사용하는 뉴클레오시드 유사체(nucleoside analogue)는 미토콘드리아 DNA 복제를 억제하여 미토콘드리아에 독성을 나타내고 젖산(lactate) 생산을 증가시키므로 잘시타빈(zalcitabine)은 말초신경병증을 일으키고 지도부딘(zidovudine)은 근육병증을 일으킨다. 스타틴(statin)은 LDL 콜레스테롤, 중성지방을 낮추는 약제로 미토콘드리아에 독성을 나타내서 근육병증과 신경병증을 일으키는데 스타틴을 복용한 5-7%의 환자에서 근육통과 같은 경증의 근육병증을 나타내며 이런 증상은 대부분 스타틴을 중단하면 호전된다. 하지만 심각한 근육병증이 발생한 경우 횡문근융해증이 발생하며 신부전이 동반될 수 있다.

### 결론

지금까지 언급한 약물보다 훨씬 더 많은 약물들이 신경병증을 일으킬 것으로 예측된다. 그러므로 투약 시 잠재적인 신경병증을 고려하면서 투약 계획을 수립해야 하며 특히 항암제 투여 시 예방요법 수립, 말초신경병증 등의 증상 발현 시 일상생활에서 주의사항, 증상완화를 위한 방법, 그리고 약물을 투여하는 동안 이런 증상 발현 시 반드시 의사에게 상담하도록 교육이 중요하다고 사료된다.

### 참고문헌

Louis H Weimer, Medication-Induced Neuropathies, Curr Neurol Neurosci Rep. 2003 Jan;3(1):86-92. Review  
Mark R Baker, Don J Mahad, Drug-induced disorders of the nervous systems, Clin Med 2007;7:170-6

## 의약품 유해사례 보고방법 안내 동영상 안전원 홈페이지 게시



<일반인용>



<지역센터용>



<의약전문가 및 제약회사용>

한국의약품안전관리원은 의약품 유해사례 보고 방법에 대한 플래시 동영상을 제작하여 2014년 10월 홈페이지에 게시하였다. 안내 동영상은 일반인, 지역센터, 의약전문가 및 제약회사용 총 3개의 버전으로 제작되었으며 의약품 유해사례 보고 방법에 대한 상세한 설명이 담겨져 있다. 본 안내 동영상을 통하여 의약전문가 뿐만 아니라 일반인에게도 의약품 유해사례 보고에 대한 이해도와 접근성을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

자세한 내용은 한국의약품안전관리원 홈페이지 ▶  
[메인화면] ▶ [온라인 보고방법안내] 참조.

### 10월 우수 보고자

2014년 10월 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **중앙혈액내과 안미선 교수님, 내과 임유진 선생님, 내과 김형주 선생님**께서 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **강남병원 이형노 선생님**께서 우수 보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039 Fax (031) 219-5685 http://www.ajoumc.or.kr

E-mail adr@ajou.ac.kr / adr@aumc.ac.kr (2015년부터 사용예정)

443-380 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동) 아주대학교병원 지역의약품안전센터

발행일 | 2014. 11. 15

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역의약품안전센터

편집인 | 이영희, 건진옥, 이주현, 전하진, 김새별, 김세희, 진순경

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