아주대병원 지역약물감시센터 소식지

2010. 04

제 27 호

http://hosp.ajoumc.or.kr/drug

특집

조영제 과민반응에 관하여 알려드립니다.

아주대병원 지역약물감시센터 소식지 ... 내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 조영제 과민반응 2, 3면
- Case report 4면

PVNet 약물감시사업단 PharmacoVigilance Research Network

국내의약품 안전성 정보

〈 의약품 안전성 서한 〉

Simvastatin 단일 경구제 및 함유 복합제

최근 미FDA에서는 고지혈증치료제 심바스타틴 성분 함유 약물 관련 대규모 임상시험, 관찰연구, 이상반응 보고 등의 데이터를 검토한 결과 고지혈증약 심바스타틴 80mg을 복용한 환자가 '심바스타틴 저용량' 또는 '다른 스타틴계 약물'을 복용한 환자에 비해 근육 손상의 위험이 더 높아질 수 있음을 알리고, 향후 최종검토가 완료 되는대로 관련 정보를 업데이트할 예정임을 밝혔다. 관련 임상시험의 예비시험결과 심바스타틴 80mg을 복용한 환자군 6031명에서 52건(0.9%), 심바스타틴 20mg을 복용한 환자군 6033명에서 1건(0.02%)의 근병증이 각각 발생한 것으로 나타나, 심바스타틴 고용량 복용 시 저용량 보다 근육 손상의 위험성이 상대적으로 높았다. 이에 식약청(KFDA)에서는 허가사항 전반에 충분히 유의하여 처방·투약 및 복약지도 해 줄 것을 당부하였다.

- KFDA, 23/MAR/2010 -

로타릭스® (로타생바이러스 백신, Rotavirus Vaccine, Live, Oral)

미국 캘리포니아 대학 연구팀과 '로타릭스'의 제조사 'GSK'의 시험결과 동 제품에서 Porcine circovirus 1(PCV 1) DNA 조각이 발견되었다. 미FDA에서는 동 건에 대해 현재까지 알려진 Safety risk는 없으나, 추가조사를 위해 의사들에게 동 제품의 잠정적인 사용 중단을 권고하였고, 유럽 의약품청(EMEA)에서는 동 사안에 대해 현재 시점에서는 별도 조치가 필요없다고 결론짓고 제조사에게 신속하게 추가자료를 제공하도록 요청하였다. 참고로 PCV 1은 돼지고기나 돼지고기 가공 제품에서 흔히 발견되는 바이러스이며, 동물이나 인체에서 질환을 일으키지 않는 것으로 알려져 있다. 이에 우리청에서는 사전 경계 차원에서 우선 동 품목의 사용을 잠정적으로 중지하여 줄 것을 권고하였고, 향후 최종 조치를 결정하여 발표할 예정임을 밝혔다.

- KFDA, 23/MAR/2010 -

해외의약품 안전성 정보

Plavix® (Clopidogrel)
: Reduced effectiveness in patients who are poor metabolizers of the drug

미FDA는 항혈소판제인 플라빅스에 대한 상기 정보가 '경고' 항에 추가되었음을 의료전문가와 환자들에게 알렸는데, 그 내용은 아래와 같다.

- 플라빅스의 poor metabolizers는 몸 안에서 플라빅스를 활성체로 효율적으로 전환시키지 못하기 때문에 약효가 감소한다.
- 플라빅스 효과가 나타나는 정도로 환자에서 CYP2C19 기능의 유전적 차이를 감별할 수 있다(CYP2C19은 플라빅스가 활성대사체로 대사되는데 주요한 역할을 한다).
- 플라빅스의 poor metabolizer에게는 다른 항혈소판 제제를 사용하거나 플라빅스의 용량을 변경(증량)하도록 의료전문가들에게 제안한다.

- FDA, 12/MAR/2010 -

만화로 보는 ADR

※ADR : Adverse Drug Reaction

조영제 과민반응

아주대학교병원 알레르기 내과 예 영 민/김 주 희

현대 의학에서 질병의 진단에 있어 컴퓨터단층촬영 (computed tomography, CT) 이나 혈관 조영술 등의 영상학적인 검사가 매우 중요한 부분을 차지하고 있으며 이에 따른 조영제의 사용도 급격하게 증가하고 있다. 특히, 혈관 조영제는 전세계적으로 1년에 7천만 회 이상 사용되어 현재 사용하는 어떠한 약제보다도 많이 사용되고 있다. 저삼투성, 비이온성 조영제가 개발되면서 과거에 사용하던 고삼투성, 이온성 조영제에 비해 부작용의 발생 빈도가 감소하였으나, 조영제를 이용한 검사들이 보편화되면서 관련된 부작용은 지속적으로 보고되고 있다.

1. 조영제 부작용의 분류와 조영제의 종류

조영제 부작용은 일반적으로 조영제에 의한 과민 반응, 화학독성 반응, 그리고 조영제 약제 자체와는 관련이 없는 증상으로 분류된다 (그림 1).

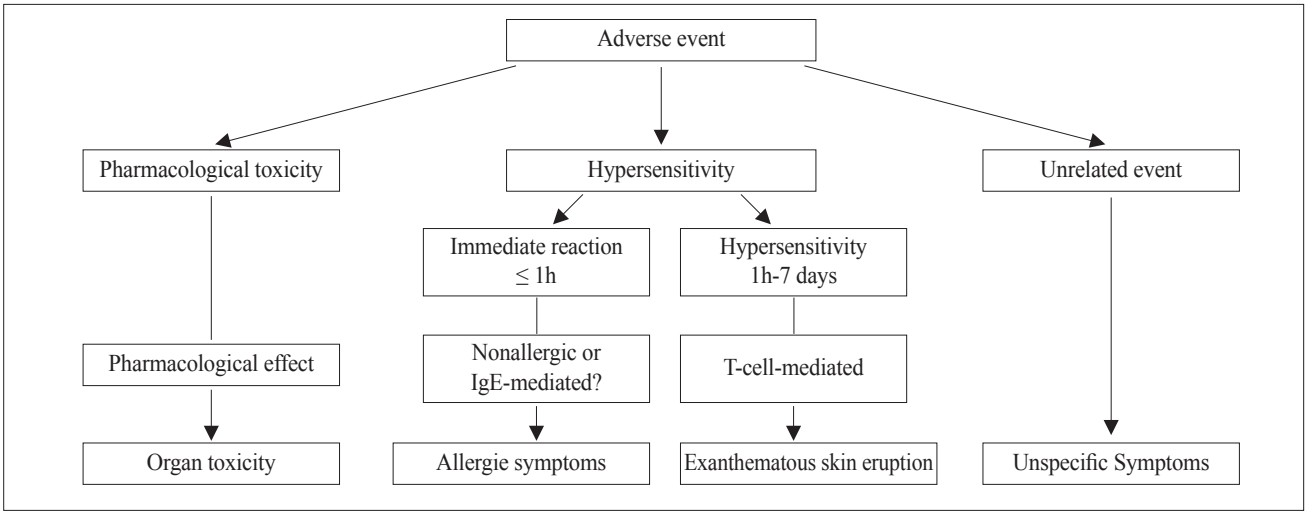

그림 1. 조영제 부작용의 분류

그 중 조영제에 의한 과민반응은 발현 시간 및 양상에 따라 즉시형 과민반응과 지연형 과민 반응으로 나눌 수 있다. 즉시형 과민반응은 약물 투여 후 1시간 이내에 나타나며, 오심, 구토, 설사 등의 소화기 증상, 홍조, 피부가려움증, 두드러기, 혈관부종 등의 피부 증상, 호흡곤란, 기관지부종 등 호흡기 증상과 부정맥, 저혈압 등 순환기 증상이다. 즉시형 반응의 경우 70% 이상이 경도의 두드러기나 가려움증이지만 호흡기 및 순환기 증상과 치명적인 반응을 보이는 중증반응도 즉시형 과민반응에 포함된다. 지연형 과민반응은 약물 투여 수시간 후에서 수일까지 나타날 수 있으며, 대부분 반구진 발진(maculopapular rash)이지만 그 외에도 두드러기나 혈관부종 등이 나타날 수 있다. 매우 드물지만, 스티븐스 존슨 증후군(Stevens-Johns syndrome), 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis) 등 심한 반응을 나타내는 경우도 보고되었다.

조영제는 크게 이온성과 삼투성에 따라 분류한다 (표 1). 1950년에는 이온성 고삼투성 조영제를 사용하였으나, 1980년대 이후 비이온성 저삼투성 조영제가 도입되면서 현재 대부분의 병원에서는 iohexol, iopamidol, ioversol, iodixanol 등과 같은 비이온성 저삼투성 조영제를 사용하고 있다.

	High osmolality contrast media	Low osmolality contrast media		
Osmolality	600 - 2100 mOsm/kg	290-860 mOsm/kg	600 mOsm/kg	The lowest osmolality
Structure	Ionic monomer	Nonionic monomer	Ionic dimer	Nonionic dimer
Structure	Diatrizoate (Renografin®, Hypaque®) Iothalamate (Conray®)	Iohexol (Omnipaque®) Iopamidol (Isovue®) Ioversol (Optiray®) Iopromide (Ultravist®)	Ioxaglate (Hexabrix®)	Iodixanol (Visipaque®)

표 1. 조영제의 종류

2. 조영제 과민 반응의 발생빈도 및 임상양상

비이온성 저삼투성 조영제가 도입된 후 조영제에 의한 부작용의 빈도가 과거에 비해 크게 감소하였다. 외국의 한 연구에 따르면, 방사선 조영제를 사용한 337,647명에서 고삼투압성 조영제를 사용하였을 때는 부작용이 12.66% 발생하였으나 저삼투압성 조영제를 사용하였을 때는 3.13%에서 발생하였고, 심한 부작용은 고삼투압성 조영제의 0.22%에 비해 저삼투압성 조영제는 0.04%에서 발생하였다. 최근 국내에서 일반인 13,552명을 대상으로 했던 연구에서도 비이온성 저삼투성 조영제 사용 후 나타나는 과민반응의 발생빈도는 2.3%였으며, 전신 두드러기와 혈압강하를 동반하는 중증 과민반응의 발생빈도는 0.04%로 나타났다. 그러나 지연형 반응의 빈도는 0.5~23%까지 다양하게 보고되고 있으며, 즉시형 반응과는 달리 비이온성 조영제와 관련성이 높은 것으로 알려져 있다.

3. 조영제 과민 반응의 기전

조영제 과민반응이 나타나는 기전에 대해서는 아직까지 명확하게 밝혀진 바는 없다. 그러나, 몇 가지 가설이 제시되고 있는데, 첫째, 조영제의 삼투압 농도가 비만세포나 호염기세포의 세포막에 대한 직접적인 영향, 둘째, 보체계의 활성, 셋째, Bradykinin 형성에의 관여 등이다. 특히, 중증의 즉시형 과민반응의 경우 IgE 매개형 알레르기 반응일 가능성도 제시되고 있으며, 최근 유럽에서는 조영제 과민증이 있는 환자를 대상으로 피부반응검사의 유용성에 대해서 대규모 다기관 연구가 이루어졌다. 이 연구에서는, 조영제 과민반응이 있는 환자의 약 50%는 면역학적 기전에 의해 유발되었을 가능성이 있으며, 따라서 피부반응검사가 진단에 유용한 방법임을 제시하였다.

지연형 과민반응은 T 림프구 혹은 IgG 매개 반응의 가능성이 제시되고 있다. 지연형 과민반응을 보였던 환자들은 원인이 되는 조영제에 대해서 첩포검사나 피내반응 검사에서 양성 소견이 관찰되었으며, 피부 조직 검사 등을 통해 림프구 매개 반응을 증명한 바 있다.

4. 조영제 과민반응의 위험 요인과 예방법

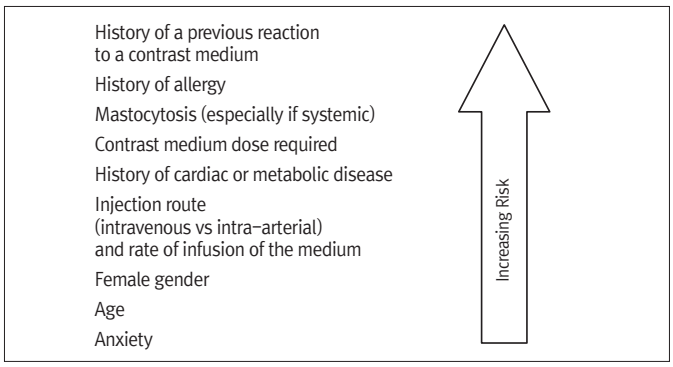

그림 2. 조영제 과민반응의 위험요인

임상적으로는 조영제에 의한 과민반응이 나타날 수 있는 위험 요인을 확인하고, 이를 예방하는 것이 중요하다.
현재까지 알려진 조영제 과민반응의 발생빈도를 높이는 위험인자로는 과거 방사선 조영제에 대한 부작용 병력, 아토피, 알레르기 비염 등의 알레르기 질환, 천식, 심한 관상동맥질환, 노인, 여자, 조영제 다량 주입, 베타 차단제 사용 등으로 알려져 있다 (그림 2).

특히, 전신 두드러기, 혈관부종, 호흡곤란, 아나필락시스 등의 중증 부작용이 있었던 경우 검사 2-3일 전부터 스테로이드와 항히스타민제로 전처치를 할 것을 권유하고 있다.

5. 조영제 과민반응의 치료법

조영제에 의해 아나필락시스 반응이 발생한 경우 치료원칙은 일반적인 아나필락시스와 같으며 기도, 호흡, 혈액 순환의 유지가 치료의 기본이다. 약물치료에 있어서 우선적으로 고려해야 할 것은 에피네프린의 투여이고, 그 외에 항히스타민제, 스테로이드제, 수액, 승압제 등의 사용이 고려된다. 아나필락시스 반응이 발생 후에는 최소 24-48시간의 관찰기간이 필요하다.

6. 결론 및 요약

조영제를 이용한 검사들이 보편화되면서 관련된 부작용은 지속적으로 보고되고 있다. 따라서 조영제에 의한 부작용 발생의 위험인자를 파악하고, 위험인자가 동반된 환자에서 가능한 다른 방법으로 검사를 권유하며, 필요한 경우 전처치를 통하여 부작용의 발생을 낮추기 위한 적극적인 노력이 필요하다. 또한 발생하는 부작용에 대해 적절히 대처해야 하며, 향후 조영제에 대한 부작용을 예측할 수 있는 방법을 개발하기 위한 연구가 진행되어야 한다.

7. 참고 문헌

- European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study Allergy. 2009;64:234-41
- Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? AJR Am J Roentgenol. 2008 ;190:666-70
- ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. Allergy. 2005;60:150-8
- Kim SS, Park CH, Park MJ, et al. Adverse reactions to radio-contrast media in computed tomography (CT) in general population: incidence and clinical features. J Asthma Allergy Clin Immunol. 2007;27:157-61
- Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. a report from the Japanese committee on the safety of contrast media. Radiology. 1990;175:621-8

방사선 조영제 알레르기

아주대학교병원 알레르기 내과 진 현 정

〈 Case 1 〉

56세 여자 송 O O 환자는 당뇨와 고혈압으로 약물 치료 중으로 내원 3년 전 위암 진단 후 위전절제술을 시행하였다. 수술 후 재발 여부를 확인하기 위해 정기적으로 복부 전산화단층촬영(Computed Tomography, CT)을 시행하며 경과를 관찰하였다. 12개월 전과 6개월 전 복부 CT 촬영 시 전신 가려움증이 발생하였으나 저절로 호전되었던 과거력이 있었다. 2010년 2월 복부 CT와 PET CT 촬영을 위해 방사선 조영제(Ultravist®, Iopromide) 주사 10여분 후 전신 발진과 함께 호흡곤란, 청색증이 나타나 응급실로 이송되었다. 당시 혈압 감소(75/47 mmHg)와 함께 의식 저하, 호흡 부전이 관찰되어 기도삽관 및 인공호흡을 시행하였다. 혈액 검사 결과 비만세포의 활성도 지표인 트립타아제(tryptase) 수치가 25.7 μg/L(정상<11.4 μg/L)로 증가되어 있었다. 방사선 조영제에 의한 아나필락시스로 진단하고 에피네프린 피하 주사 및 수액 처치, 항히스타민제와 스테로이드제를 정맥 투여하였다. 수시간 후 호흡 상태가 개선되고 의식도 회복되어 기도 삽관을 제거하였고 48시간 경과 관찰 후 퇴원하였다.

〈 Case 2 〉

76세 남자 박 O O 환자는 수시간 전부터 발생한 흉통으로 응급실로 내원하였다. 환자는 알레르기 비염과 고혈압, 허혈성 심질환으로 약물 치료 중이었고 내원 후 불안정 협심증 진단 하에 응급 관상동맥 조영술을 시행하였다. 5년전 타 병원에서 관상동맥 조영술을 시행받고 수일 후 전신 가려움증과 발진이 발생하였던 과거력이 있어 시술 직전 항히스타민제(Peniramine Inj®, cholorpheniramie maleate 4mg)와 스테로이드제(Dexa-S Inj®, dexamethasone disodium phosphate 5mg)로 전처치를 시행한 후 관상동맥 조영술을 시행하였다. 관상동맥의 협착 정도가 심하지 않아 약물치료를 유지하면서 경과 관찰 중 시술 2일 후부터 전신 가려움증과 목, 가슴, 복부, 배부에 구진상 홍반이 나타났다. 혈액검사에서는 이상 소견이 관찰되지 않았다. 환자는 조영제 부작용의 과거력이 있었고 발진을 일으킬 만한 다른 뚜렷한 원인이 없었기 때문에 조영제에 의한 지연형 과민반응으로 진단 후 스테로이드와 항히스타민제로 치료를 시작하였다. 피부병변은 점차 호전되었고 스테로이드와 항히스타민제 감량하면서 7일간 입원 후 퇴원하였다.

환자 1의 경우는 방사선 조영제에 대한 부작용 병력이 있으며, 고혈압, 당뇨 등의 동반 질환이 있는, 56세 여자로 방사선 조영제 과민반응의 위험요인을 가지고 있다. 또한 PET/CT를 같이 시행하면서 평소보다 많은 양의 조영제가 투여되었다. 대부분의 조영제 과민반응은 일시적인 가려움증, 발진 등이 많고 저절로 회복되기도 하지만, 다음 노출 시에 상기 환자와 같이 치명적인 아나필락시스로 나타날 수 있으므로 조영제 과민반응의 위험 요인을 가진 환자에서는 증상이 경미하더라도 조영제가 필요한 검사 시 주의가 필요하다고 할 수 있다.

환자 2는 전형적인 조영제에 의한 지연형 과민반응의 예이다. 이 환자도 과거 조영제 과민 반응의 과거력이 있으며, 알레르기 비염, 고혈압, 허혈성 심질환 등의 동반 질환이 있는 고령의 환자로 방사선 조영제 과민반응을 여러 개 가지고 있었다. 흔히 조영제 과민반응의 경우 즉시형 과민반응을 주로 생각하지만 상기 환자와 같은 지연형 과민반응의 유병율도 0.5-23%까지 보고되고 있다. 대개 조영제 노출 2-10일 후 가려움증을 동반한 반점 구진상 발진으로 나타나며 현재 대부분의 병원에서 사용 중인 비이온성 방사선 조영제가 지연형 과민반응과 연관성이 더 높은 것으로 알려져 있다.

현재까지 조영제 부작용을 완전히 예방하거나 예측할 수 있는 방법은 정립되어 있지 않다. 그러나 과거 과민반응을 일으킨 조영제를 제외한 다른 종류의 조영제를 사용하고 조영제 노출 2-3일 전부터 스테로이드와 항히스타민제로 전처치를 하면 부작용을 줄일 수 있다고 보고되고 있다. 암환자나 심혈관 질환자들과 같이 반복적으로 조영제 노출 가능성이 있는 경우, 위험 요인을 파악하고, 필요한 전처치를 시행하면서 시술 시 의료진이 주의를 기울인다면 부작용을 줄일 수 있을 것으로 생각한다.

3월 원내 우수 보고자

2010년 3월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자중 **순환기내과 최병주 교수, 내과 홍윤희 전공의, 신경외과 최현철 전공의, 심도자실 김명희 기사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.

Tel (031) 219-4039 Fax (031) 219-5685
E-mail adr@ajou.ac.kr http://hosp.ajoumc.or.kr/drug
443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터

발행일 | 2010. 03. 31
발행인 | 예영민
발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터
편집인 | 이영희, 견진옥, 진선민, 전하진, 김장현, 손혜정

* 본 소식지는 2010년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비(약물감시사업단, 09182 약물감 847) 지원에 의해 발행되었습니다.