

특집

### 알로푸리놀에 의한 드레스 증후군



#### • • • 국내의약품 안전성 정보 • • •

〈 의약품 안전성 서한 〉

#### ● 라믹탈정® (라모트리진)

최근 미FDA에서는 간질 치료제인 라모트리진 제제에 대하여 드물게 “무균수막염(Aseptic Meningitis)”과 연관이 있을 수 있다고 결론 내리고 제품 라벨의 경고 및 주의항에 동 사항을 반영하여 개정증임을 발표하였다. 이는 동 제품 라벨의 ‘시판 후 경험 및 이상반응’ 항목에 ‘무균수막염’이 추가된 이후 1994년 12월~2009년 11월 사이 제출된 이상반응 보고 자료를 검토한 결과, 라믹탈정을 복용하는 소아 및 성인 환자에서 무균 수막염 사례 40건을 확인한 것에 의한 것으로 알려졌다. 이 40건에는 두통, 발열, 구역, 구토, 목의 경직, 발진, 광과민증 및 근육통 등이 보고되었고, 이러한 증상은 복용한지 1일~42일 후에(평균 16일) 나타났으며, 40건 중 35건은 병원입원이 필요하였다. 이 증상들은 라믹탈정을 중단했을 때 해결되었으나, 다시 복용을 시작했을 때 30분에서 24시간 이내에 다시 나타났고, 전보다 더 심한 증상을 보인 경우가 종종 있었다고 밝혔다. 국내에서도 이상반응으로 “매우 드물게 무균수막염이 보고되었다” 등의 내용이 허가사항에 이미 반영되어 있으나 의료전문가와 환자들이 좀 더 유의하도록 당부하였다.

- KFDA, 13/AUG/2010 -

#### ● 미드론정® (미도드린염산염)

최근 미FDA에서는 기립성 저혈압 치료제로 승인된 미도드린염산염 제제에 대하여, 제품 승인 후 의무적으로 시행해야 하는 유익성 입증 연구를 실시하지 않았다는 사유로 제품 승인 철회를 제안하였다. 시판권 철회를 제안하면서 관련 제조 업체에는 공청회 신청 및 자료 제출 기회를 부여하였고 제출된 자료를 추가로 검토한 후 최종 시판권 철회여부를 결정하게 될 예정이다. 미FDA는 현재 미도드린 제제를 복용중인 환자는 복용을 중단하지 말고 다른 치료제에 관해 의료전문가와 상의할 것을 당부하였고, 이에 식약청에서는 동 제제에 대하여 종합적인 검토를 거쳐 필요한 조치를 신속히 취할 계획이며, 의·약사들은 식약청의 검토 및 조치결과가 나오기 전이라도 다른 처방 대안이 없는 심각한 질병 또는 생명을 위협할 수 있는 긴박한 상황에 있는 환자 등 반드시 사용이 필요한 경우 이외에는 원칙적으로 처방 및 조제를 자제하여 줄 것을 당부하였다.

- KFDA, 17/AUG/2010 -

#### • • • 해외의약품 안전성 정보 • • •

#### ● Tygacil® (tigecycline): Label Change – Increased Mortality Risk

Tygacil은 복합성 피부 및 피부조직 감염, 복합성 복부 내 감염, 지역사회 획득 폐렴에 대해 FDA의 승인을 받은 항생제이다. 반면 병원 획득 폐렴(인공호흡기 관련한 폐렴 포함)이나 당뇨병 발 감염(diabetic foot infection)에는 승인 받지 못하였다. FDA는 심각한 감염을 치료하는데 다른 항생제 사용군과 Tygacil 사용군 간의 비교에서, Tygacil IV 사용군에서 사망률이 더 높았음을 의료전문가에게 상기시켰다. 이에 FDA에서는 이와 관련한 내용을 Tygacil drug label에 업데이트하였으며, 심각한 감염에 관련해서는 대안 항생제를 찾도록 권고하였다.

- FDA, 1/SEP/2010 -

### 아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

· 의약품 안전성 정보	1면
· 알로푸리놀에 의한 드레스 증후군	2면
	3면
· 시부트라민 국내 시판 유지 결정	4면



의약품감시사업단  
Pharmacovigilance Research Network

### 만화로 보는 ADR



※ADR : Adverse Drug Reaction

## 알로푸리놀에 의한 드레스 증후군

아주대병원 알레르기내과, 지역약물감시센터 진현정

### 1 Case Review

남자 64세 김OO은 10년 전 고혈압으로 약물(Barnidipin, valsartan, thiazide) 복용 중이었으며 내원 1년 전부터 만성 신부전 진단 받았으나 혈액 투석은 하지 않고 경과 관찰 중이었다. 내원 5개월 전부터 통풍 진단 받고 1달 전부터 알로푸리놀을 고혈압 약에 추가하여 복용하였다. 5일전부터 온몸에 피부 발진 발생하였고 1일전부터 발열과 함께 얼굴 부종 및 소변량 감소로 응급실 내원하였다. 응급실 내원 당시 38.5°C의 발열 있었으며 혈액 검사 결과 백혈구/호산구 14400/1930/ $\mu$ l, BUN/Creatinine 53.7/4.3 mg/dl, SGOT/SGPT 82/177 U/L로 증가되어 있었으며, CRP도 4.84 mg/dl로 증가되어 있었다. 환자는 알로푸리놀 복용 후 피부발진, 호산구 증가증, 신부전 악화, 간수치 증가 소견 보여 알로푸리놀에 의한 DRESS 증후군으로 진단하였다. 즉시 알로푸리놀 복용을 중단하였고 스테로이드(텍사메타손 5mg bid) 정주 및 항히스타민제 투여하였다. 환자 증상 호전 소견 보였으며 스테로이드 감량 후에도 피부 병변 및 혈액 검사 결과 호전되어 퇴원하였다.



### 2 드레스 증후군이란

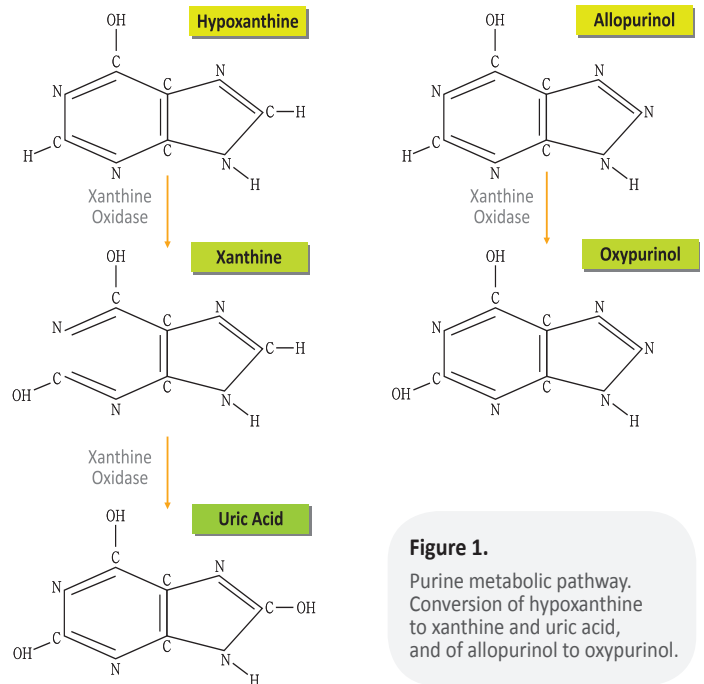
드레스 증후군(DRESS syndrome)은 Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms의 약자로 drug hypersensitivity syndrome과 drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome(DIDMOHS)으로 불리기도 한다. 원인 약물 복용 8주 이내에 피부발진, 발열, 림프절 종대, 단일 또는 다 기관의 부전을 특징으로 하며 원인 약제는 주로 항경련제(phenytoin, phenobarbital, carbamazepine)와 sulfonamides가 잘 알려져 있고 본 증례에서처럼 알로푸리놀도 중요한 원인 약제로 알려져 있다(Table 1).

Table 1. 알로푸리놀에 의한 DRESS 증후군 진단을 위한 Criteria (by Zinger and Wallace SL)

- ① 알로푸리놀 복용력
- ② 다른 약제에 의한 DRESS 증후군 배제 가능 여부
- ③ 최소 2개의 Major criteria 또는 1개의 major criteria와 1개의 minor criteria
  - a) Major criteria
    - 신기능 감소, 급성 간손상
    - 특징적 피부발진 (TEN, 다형성 홍반, 다발성 홍반성 구진, 박탈성 피부염)
  - b) Minor criteria
    - 발열, 백혈구 증가증, 호산구 증가증

알로푸리놀(Allopurinol)은 저잔틴(hypoxanthine) 유사체로 알로푸리놀과 그 대사 물질인 alloxanthine(oxyipurinol)이 저잔틴(hypoxanthine)에서 잔틴(xanthine)과 요산(uric acid)으로 전환시키는 잔틴 산화효소(xanthine oxidase)를 억제하여 요산의 생성을 막는 작용을 하며 1960년대 중반에 소개된 이후로 통풍을 포함한 고요산증에 널리 사용되고 있다(Figure 1).

부작용이 많지 않은 편에 속하나 약 2% 환자에서 경증의 피부병변이 발생할 수 있다고 알려져 있고, 0.4% 정도에서 치명적인 결과를 초래할 수 있는 알로푸리놀에 의한 DRESS 증후군이 발생하는 것으로 알려지고 있으며 다른 약제에 의한 DRESS 증후군보다 치사율이 더욱 높은 것으로 알려져 있다. 특히 신부전 환자에는 약물의 제거가 늦어지고 반감기가 125시간 이상 지속되기도 하므로 용량을 줄이거나 사용 시 주의를 요하여야 한다. 특히 이뇨제로 Thiazide를 사용하고 있는 환자는 약물 대사 및 면역학적인 측면에서도 관련하게 되어 위험성이 더 높아진다.



**Figure 1.**

Purine metabolic pathway. Conversion of hypoxanthine to xanthine and uric acid, and of allopurinol to oxyipurinol.

### 3 치료

가장 중요한 치료는 원인 약제를 빨리 확인하여 약물을 중단하고 보존적인 치료를 하는 것이다. 스테로이드를 이용한 치료는 논란의 여지는 있으나 많은 보고에서 증상 및 검사 결과 호전을 보고하고 있다.

### 4 결론

DRESS 증후군은 사망률이 매우 높은 질환이며 알로푸리놀은 중요한 원인 약제 중의 하나이다. 알로푸리놀 처방 시에는 적절한 적응증이 맞는지 다시 확인하여야 하며 특히 신부전이 있거나 Thiazide를 복용하고 있는 경우는 용량 감량 등 처방 시에 주의가 필요하다.

#### 참고문헌

- 1 Arie Markel. Allopurinol-Induced DRESS Syndrome. IMAJ. 2005;7:656-660.
- 2 Khoo BP, Leow YH. A review of inpatients with adverse drug reactions to allopurinol. Singapore Med J. 2000;41:156-60.
- 3 Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. Ann Pharmacother. 1993;27:337-43.
- 4 Braden GL, Warzynski MJ, Golightly M, Ballow M. Cell-mediated immunity in allopurinol-induced hypersensitivity. Clin Immunol Immunopathol. 1994;70:145-51.
- 5 McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalized patients. Ann Rheum Dis. 1981;40:245-9.

## 시부트라민 국내 시판 유지 결정



- **식품의약품안전청(청장 노연홍)은 비만치료제인 시부트라민의 국내 시판을 유지하는 대신 시부트라민을 포함한 방향정 비만치료제 전반에 걸쳐 시판후 안전관리를 대폭 강화하기로 하였다**고 밝혔다.
- **향후 시부트라민 등 방향정 비만치료제 안전관리 강화의 주 내용은 다음과 같다.**



- 우선 허가된 비만도(체질량지수) 기준 외 환자에 대한 처방·사용이 금지된다.
  - ※ 허가사항 : 체질량지수(BMI) 30 kg/m<sup>2</sup> 이상 또는 다른 위험인자(예 : 당뇨, 이상지질혈증)가 있는 체질량지수(BMI) 27 kg/m<sup>2</sup> 이상 비만환자
  - 특히, 판막심장병 등 치명적 부작용이 발생할 수 있는 식욕억제제간(시부트라민+향정 또는 향정+향정) 병용 처방·사용이 엄격히 금지된다.
- 또한 방향정 비만치료제를 오·남용 우려 의약품으로 지정하고,
  - 처방·조제 내역을 정기적으로 신고(약국개설자)토록 하는 방안 등 오·남용 의약품 관리 체계를 실효성 있게 개선할 계획이다.
- 아울러 비만치료제 병용·연령 금지 등 DUR정보를 심평원의 처방·조제지원시스템을 통해 일선 병·의원 및 약국에 제공하여 이들 치료제가 오·남용될 수 있는 가능성을 최소화시킨다는 방침이다. (금년 12월 예정)
- 이밖에 의료진과 소비자를 대상으로 비만치료제 안전 사용에 대한 정보제공을 강화하고, 비만치료제 처방·사용 관련 지도·점검도 정기적으로 실시할 계획이다.



- **미 애보트사가 제출한 최종보고서(SCOUT)를 검토하여 시부트라민의 안전성·유효성 전반, 국내 처방·사용 실태, 대체 약물 등을 종합적으로 논의한 결과, 향정 비만치료제 보다는 상대적으로 안전한 것으로 알려진 시부트라민을 판매중단 조치하기 보다는, 사후 관리를 대폭 강화함으로써 보다 안전한 사용을 유도하되, 새로운 증거가 수집되면 추가 안전조치에 대하여 재 논의하는 것이 바람직하다는 등으로 견해가 모아졌다.**

※ SCOUT(Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) : 시부트라민 심혈관계 영향평가(EU의 허가조건에 따라 애보트사가 '03 - '09간 실시)



- **아울러 식약청과 중앙약심은 처방·사용실태 조사 결과에서 문제점으로 나타난 시부트라민+향정(식욕억제제) 및 향정+향정 병용은,**
  - 판막심장병 등 치명적 부작용이 발생할 수 있으므로 절대로 함께 처방하거나 복용해서는 안 된다고 강조했다.
  - 이는 시부트라민 자체의 위험성 문제라기보다는 처방·사용 양태의 문제로서, 의료진과 환자의 각별한 주의가 필수적이므로,
    - 시부트라민의 심혈관계 질환자 투여금지, 식욕억제제간 병용 절대 금지 등 비만치료제 처방 및 사용 시 허가사항 철저 준수를 당부하는 안전성서한을 다시 한번 발행할 예정이다.

- 2010.07.20 KFDA 보도자료 -

## 8월 우수 보고서



2010년 8월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자중 **내과 김현경 전공의, 내과 김인성 전공의, 외과 최지우 전공의**가 우수 보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 수원의료원의 **최길순 의사**, 우리대학약국의 **배형준 약사**가 우수 보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2010. 08. 31.

E-mail adr@ajou.ac.kr

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

발행인 | 예영민

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진옥, 진선민, 전하진, 남윤호, 이효선

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