

특집

약물 유발성 급성 신장질환



...국내 의약품 안전성 정보...

● '코데인' 함유 제제

최근 미국 FDA에서는 '코데인(Codeine) 함유제제'에 대하여, 의료진 등에게 소아(특히, 폐쇄성 수면무호흡증 치료를 위해 편도절제술을 받은 소아)에게 사용 시 그 위험성을 인지하고, 최단기간 동안 최소량을 사용할 것을 당부하는 등 주의사항을 권고하였다. 이번 FDA 정보는 의학문헌 검토 결과 폐쇄성 수면무호흡증 치료를 위해 편도절제술 후 진통제로 코데인을 투여 받은 소아 중에서 3건의 사망사례 및 1건의 생명을 위협하는 호흡저하 사례가 보고됨에 따른 것으로, 유전적으로 코데인을 모르핀으로 전환하는 효소가 더 활성화되어 있는 '매우빠른 대사능력자'의 경우 동 제제 복용 시 높은 모르핀 농도로 인해 호흡문제 및 사망위험이 높아질 수 있다. 아울러 FDA는 코데인을 복용한 소아에서 비의도적 과용이나 사망 사례 및 다른 종류의 수술 후 발생한 유해사례에 대한 안전성 검토를 진행 중에 있다고 밝혔다. 이에 식약청에서는 조속한 시일 내에 해당 품목의 안전성·유효성 전반에 대한 평가를 통하여 허가사항 변경 등 필요한 조치를 취할 계획이다

-KFDA, 17 / AUG / 2012-

...해외 의약품 안전성 정보...

● 알로푸리놀 사용과 중증 피부유해반응 (PhVWP monthly report)

▶ HLA-B*5801 대립유전자와의 연관성 및 관련 검사 지침 ◀

알로푸리놀(Allopurinol)에 의해 유발되는 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS), 독성표피괴사증(toxic epidermal necrolysis, TEN) 등의 중증 피부유해반응(severe cutaneous adverse reaction, SCAR)은 유전자표지(genetic marker)의 하나인 HLA-B*5801 대립유전자(allele)와 연관성을 보인다. 유럽의 인구 집단에서 이 대립유전자 검사의 민감도는 약 50% 정도로, 이는 'SCAR'을 겪는 환자의 절반에서는 치료 전 유전자검사로 SCAR 위험 여부를 미리 식별하지 못함을 뜻한다. 유럽 의약품안전청(EMA)의 약물감시특별조사위원회(PhVWP)는 이와 관련된 약리유전학적 연구 자료를 검토해 다음과 같은 권고 사항을 발표했다.

- 어떤 환자에서도 HLA-B*5801 대립유전자에 대한 일상적 검사가 추천되지는 않는다.
- HLA-B*5801 대립유전자를 보유한 것으로 확인된 환자에서는 알로푸리놀 치료의 효용성이 그 위험을 상회할 것으로 생각되는 경우에만 약물 사용을 고려해야 한다.
- 알로푸리놀 사용 중에는 과민성 또는 SJS/TEN 증후군에 해당하는 증상의 출현에 대해 각별히 주의를 기울여야 하며, 환자에게는 치료중단이 필요한 경우가 발생할 수 있다는 점을 미리 알려야 한다.

- EMA, JUL / 2012 -

● 레보도파, 도파민작용제, COMT 억제제 사용과 충동조절장애 (PhVWP monthly report)

레보도파(Levodopa)를 단독으로 또는 도파민작용제(dopamine agonist)와 병용하는 환자에서, 정상적 용량을 사용하는 경우에도 충동조절장애(impulse control disorder, ICD)의 행동 증상들이 나타날 위험이 있다는 증거가 축적되어 왔다. 해당 증상으로는 병적 도박, 성욕과다, 충동적 구매나 지출, 강박적 폭식 등이 있으며, 이러한 증상이 이들 약물을 사용하는 파킨슨병 이외의 다른 질환에서도 나타날 수 있는 것으로 알려졌다.

유럽 의약품안전청의 약물감시특별조사위원회는 이 문제에 대한 조사를 진행하여, 유럽연합에서 레보도파와 도파민작용제, 그리고 레보도파와 병용되는 COMT(catechol-O-methyltransferase) 억제제를 성분으로 허가된 모든 의약품에 대해 의약품 허가사항에 이들 증상과의 연관성을 기술하도록 권고하였다.

- EMA, JUL / 2012 -

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

· 의약품 안전성 정보	1면
· 약물 유발성 급성 신장질환	2~3면
· 신기능 이상 보고사례분석	4면



한국의약품안전관리원
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR



가득이나 신장이 안좋은 사람한테, NSAIDs에, aminoglycoside에 조영제까지...
CRF + NSAIDs + AG + Contrast = ARF [아프]
그러니까 아프잖아. 지금 당장 바뀌죠!



전여사(아주대병원)

※ADR : Adverse Drug Reaction

약물 유발성 급성 신장질환 (Drug-induced Acute Renal Diseases)

삼성서울병원 지역약물감시센터 이병재 / 정은지

신장은 약물과 노폐물을 배설하고 산염기 및 전해질 대사 등 체내 항상성을 유지하는 기능을 하는 중요한 장기 중 하나이다. 심박출량의 25%를 받는 신장은 순환하는 약물에 대한 노출이 높기 때문에 약물 유발성 손상을 받기 쉽다. 또한 신장의 혈류역학적 특징은 약물에 의해 변화할 수 있다. 급성 신부전(Acute Renal Failure, ARF)은 수시간~수일에 걸친 creatinine 상승, urine output 감소 등의 증상이 나타나며, 절대적인 정의는 없지만 일반적으로 혈청 creatinine이 기저치의 25~30% 이상이 되면 신부전으로 판단한다.

1) 원인약물(Causative agents)

ARF를 유발하는 약물과 작용기전은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Mechanisms and causative agents of drug-induced ARF

Hemodynamically Mediated	Acute Interstitial Nephritis	Nephrolithiasis
NSAIDs ACEIs and ARBs Cyclosporine Tacrolimus	NSAIDs β -Lactam antibiotics Rifampin Loop diuretics (furosemide) Thiazide diuretics	Sulfonamides (sulfadiazine) Indinavir Foscarnet Acyclovir Allopurinol Methotrexate
Acute Tubular Necrosis	H2 receptor antagonists (cimetidine) Proton pump inhibitors (omeprazole) Erythromycin Ciprofloxacin Allopurinol Phenytoin Lithium Valproic acid	Glomerulonephritis Gold Penicillamine NSAIDs Phenytoin Rifampin Lithium Allopurinol Hydralazine Propylthiouracil

2) 역학(Epidemiology)

ARF는 재원환자의 5%까지 발생하며 약물에 의해 유발되는 것은 이 중 대략 20% 정도로 추정된다. 재원환자의 약물 부작용에 대해 분석한 결과 약물 유발성 신기능 이상은 전체 부작용의 6.7%에 해당하였다.

3) 발현기전(Mechanisms)

약물 유발성 ARF는 신장의 혈류역학적 변화로 인해 발생할 수 있으며, 이는 신장 관류의 감소, 신장 세뇨관 세포에 대한 직접적 독성(급성

세뇨관 괴사증), 세뇨관 간질세포의 염증(급성 간질성 신장염), 약물 결정 침전으로 인한 폐색(신석증), 사구체 손상을 일으키는 면역 매개 반응(사구체 신염)을 야기한다.

혈류역학적 변화로 매개되는 ARF(Hemodynamically Mediated ARF)는 일차적으로 prerenal azotemia를 나타내며 대부분 지역사회에서 획득된 형태의 ARF로 보고되고 있다. 신장에서 나가는 정맥의 확장이나 신장으로 들어오는 동맥의 수축은 사구체의 효과적인 관류를 감소시키고 사구체로 여과되는 양을 줄인다. 신장의 혈류역학적 변화를 가장 크게 일으키는 약물은 ACEIs (angiotensin converting enzyme inhibitors), NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs)이다.

급성 세뇨관 괴사(Acute Tubular Necrosis, ATN)는 신장의 지속적 허혈이나 신장 세뇨관에 대한 직접적인 독성으로 인해 발생한다. 앞서 기술한 바와 같이 약물이 유발하는 신장 관류의 감소를 알지 못하거나 이것이 즉각적으로 치료되지 않는다면, 허혈이나 급성 세뇨관 괴사를 유발할 수 있다. 또한 약물은 세포기능의 변화, 삼투압의 증가, 세포막 파괴 등과 같은 다양한 기전으로 신장 세뇨관에 직접적인 독성을 유발할 수 있다. Aminoglycosides와 amphotericin B는 신장독성이 큰 약물이므로 주의해야 한다.

급성 간질성 신장염(Acute Interstitial Nephritis, AIN)의 가장 흔한 원인은 세뇨관 간질세포에 T cell, 단핵구, 호산구 등 염증세포가 침투하여 약물에 대한 과민반응이 나타나는 것이다. 주요 원인약물로는 항균제와 NSAIDs, 이뇨제 등이 있다.

신석증(Nephrolithiasis)은 일반적으로 요로에 약물 결정이 침전을 형성하여 뇨의 흐름을 저해하여 일어난다. 주요 원인약물로는 sulfonamide계 항생제와 allopurinol 등이 있다.

약물유발성 사구체 신염(Drug-induced Glomerulonephritis, DI-GN)은 면역반응을 통해 여과에 관여하는 사구체 기저막이 손상되어 막의 투과성이 증가하고 소변으로 단백질이 배출되면서 발생한다.

4) 약물유발성 ARF의 징후 및 증상(Table 2)

Table 2. Signs and symptoms associated with drug-induced ARF

General	AIN	ATN	Nephrolithiasis	Glomerulonephritis
· Costovertebral angle tenderness	· Arthralgias			· Foamy urine
· Edema	· Eosinophilia	· Magnesium wasting		· Marked facial and lower extremity pitting edema
· Elevated Scr ⁺	· Eosinophiluria	(cisplatin/ carboplatin-induced)	· Renal colic	· Oliguria
· Fever	· Proteinuria	· Oliguria	· Hematuria	· Proteinuria
· Hypertension	· Pyuria			· Skin rash
· Malaise	· Skin rash			
· Rapid weight gain				

+ Scr ; serum creatinine concentration

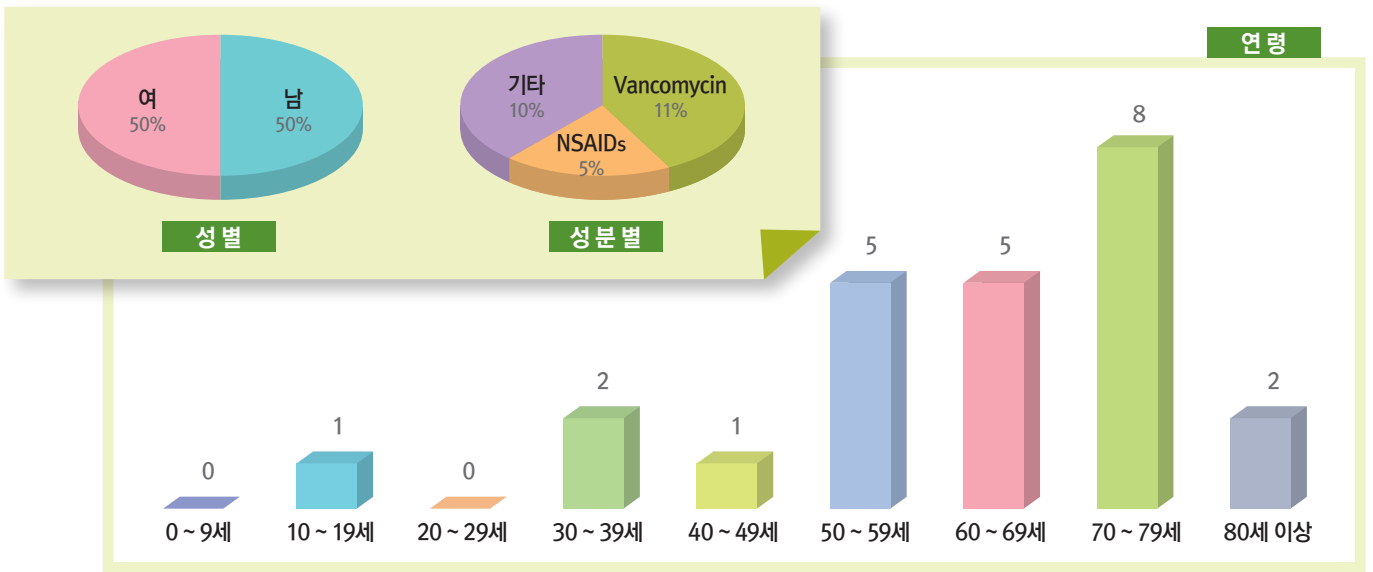
5) 위험인자(Risk factors)

기저치의 30%를 초과하는 혈중 creatinine의 상승은 주로 만성 신부전증 환자, 신장의 저관류를 일으키는 감소된 혈장상태를 가진 환자에서 나타난다. 가장 일반적으로 이러한 상태를 야기하는 요인은 체액결핍, 심부전, 간경화이다. 그 밖의 위험인자들로는 고령, 다른 신독성 약물의 병용, 당뇨, 고용량 약물 투여 등이 있다.



본원 지역약물감시센터를 통해 보고된 신기능 이상 보고사례분석

No	성별/연령	의심약품명 (성분명)	인과성	No	성별/연령	의심약품명 (성분명)	인과성
1	F/61	Dicknol Inj 90mg/2ml (Diclofenac) VANCOGIN C.P Inj 1g (Vancomycin)	Possible	11	F/73	VISIPAQUE 320 200ML (Iodixanol)	Possible
2	F/75	Fungizone Inj 50mg (Amphotericin B) Ambisome Inj 50mg (Amphotericin B)	Possible	12	F/37	VANCOGIN C.P Inj 1g (Vancomycin)	Possible
3	F/66	Mesulid Tab 100mg (Nimesulide) Vancomycin Inj 1g (Vancomycin)	Possible	13	M/53	Lasix Inj 20mg/2ml (Furosemide)	Possible
4	M/73	Tapocin Inj 400mg (Teicoplanin)	Possible	14	M/51	Ibustrin Tab 200mg (Indobufen)	Probable
5	F/74	Glivec Cap 100mg (Imatinib)	Probable	15	M/60	Minocin Cap 50mg (Minocycline)	Probable
6	M/65	게보린(Isopropylantipyrine, acetaminophen, caffeine)	Possible	16	F/47	Seprin Tab (Trimethoprim-sulfamethoxazole)	Probable
7	F/69	Vancomycin Inj 1g (Vancomycin)	Possible	17	F/19	Vancomycin Inj 1g (Vancomycin)	Possible
8	M/76	Dicknol Inj 90mg/2ml (Diclofenac)	Possible	18	F/52	VANCOGIN C.P Inj 500mg (Vancomycin)	Possible
9	M/31	Colistimethate Inj 150mg (Colistimethate)	Possible	19	M/76	VANCOGIN C.P Inj 1g (Vancomycin)	Probable
10	M/59	Vancomycin Inj 1g (Vancomycin)	Possible	20	M/59	Vancomycin Inj 1g (Vancomycin)	Possible
				21	M/70	VANCOGIN C.P Inj 1g (Vancomycin)	Possible
				22	F/76	Keromin Inj 30mg/1ml (Ketorolac)	Possible
				23	M/80	Colistimethate Inj 150mg (Colistimethate)	Possible
				24	F/92	Vancomycin Inj 1g (Ketorolac)	Possible



8월 우수 보고자

2012년 8월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **정형외과 박민정 전공의, 내과 임기현 전공의, 가정의학과 한경선 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **굿모닝병원의 이은하 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2012. 08. 31

E-mail adr@ajou.ac.kr

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

발행인 | 박해심

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지 아주대학교병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진욱, 전하진, 김민정, 이진아

* 본 소식지는 2012년도 식품의약품안전청의 지원으로 발행되었습니다.