

| 특집 |

Drug-induced hepatic disorders

... 해외 의약품 안전성 정보 ...

● 아세트아미노펜 325mg 초과 함유 복합제 처방 및 조제 중단 권고

미국 FDA는 아세트아미노펜이 325mg 초과 함유된 복합제 복용 시 추가적인 이점보다 간 손상의 위험이 증가하므로 아세트아미노펜 325mg 초과용량을 포함하는 복합제의 처방 및 조제를 중단할 것을 권고하였다. 2011년 1월 FDA는 제조사에 아세트아미노펜을 포함한 복합제에서 아세트아미노펜의 함량이 325mg 초과하지 않도록 요청한 바 있다. 아세트아미노펜은 일반의약품으로, 해열진통제로 널리 사용되고 있으며, 기침과 감기약에 복합 성분으로 함유되어 있다. 이에 FDA는 의약전문가에게 아세트아미노펜을 복합제로 투여할 경우 325mg 이하로 처방할 것을 당부하였다.

- FDA, 14/JAN/2014 -

● Saxagliptin

제2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 향상시키기 위해 식이/운동요법과 함께 사용되고 있는 saxagliptin에 대해 미국 FDA는 제 2형 당뇨병 약물 사용과 심부전 사이의 연관성을 조사하기 위해 saxagliptin 제조사에 임상 시험 결과를 요청하였다. FDA의 요청에 따라 시행한 연구 결과가 New England Journal of Medicine(NEJM)에 발표되었으며 심장이 혈액을 충분히 배출하지 못할 때 saxagliptin을 사용하면 심부전으로 인한 입원율이 증가한다고 보고하였다. 그러나 saxagliptin을 투여 받은 환자에서 사망률 증가 또는 심부전이나 뇌졸중과 같은 심혈관 질환의 위험 증가는 나타나지 않았다. 제조사는 2014년 3월 초 FDA에 임상 시험 자료를 제출할 계획이며 FDA는 이를 분석하여 결과를 공개할 예정이다. 또한 Saxagliptin을 복용 중인 환자는 복용을 중단하지 말 것과 의약 전문가는 제품 설명서의 처방 권고 사항을 지속적으로 따를 것을 권고하였다.

- FDA, 11/FEB/2014 -

아주대병원 지역의약품안전센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- Drug-induced hepatic disorders 2~3면
- 의약품 유해사례 보고하기 4면

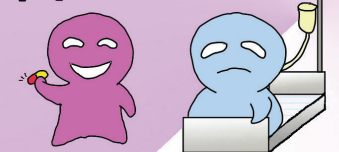


한국의약품안전관리원

Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR

모든 약은 많은 임상시험을 거쳐 세상에 출시됩니다.



새로운 약의 안전성과 약효를 확인하기 위해 건강한 피험자에서 환자까지 여러차례 검증을 하지만 그럼에도 모든 약물 유해반응을 찾아내기는 쉽지 않습니다.



우리가 탐색해야 하는 '약물유해반응' 범산은 너무도 거대해서...



전남권(아주대병원)



미국 FDA는 2014년 1월 14일에 발표한 권고 사항에서 아세트아미노펜을 복합제로 투여할 경우 몇 mg 이하로 처방할 것을 당부하였습니까?

- ① 100mg ② 325mg ③ 500mg ④ 650mg

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

※ ADR : Adverse Drug Reaction

Drug-induced hepatic disorders

아주대병원 소화기내과 김순선

< 증례 >

2013년 11월, 61세 남자 환자가 구역감을 주소로 내원하였다. 환자는 2013년 6월, 보건소에서 폐결핵 진단 받고 결핵약(isoniazide, ethambutol, rifampicin, pyrazinamide)을 복용하기 시작했으며 한달 뒤 피부 발진, 호산구 증가, 간기능 이상 등의 DRESS 증후군 발생하여 2013년 8월 본원 알레르기내과에서 입원치료 받았다. 환자는 isoniazide, ethambutol 및 rifampicin에 모두 부작용을 보여 2013년 10월 25일부터 pyrazinamide를 복용하기 시작하였고 2주 뒤부터 구역감이 발생하였다. 시행한 혈액검사서 총 빌리루빈 2.7mg/dl, AST 1627U/L, ALT 798U/L 소견 보여 본원 소화기내과에 입원하였다. 환자는 pyrazinamide를 중단하였으며, 다른 바이러스 간염 검사는 모두 음성 소견을 보였고, 복부 초음파에서는 이차적인 담낭벽 비후 외에 특이소견은 없었다. 환자는 결핵약 (pyrazinamide)에 의한 약인성 간염 진단하에 보존적 치료 후 호전되어 입원 12일 째 퇴원하였다. 외래에서 추적관찰 중 2014년 1월 20일 간기능 정상으로 돌아왔으며 호흡기내과에서 2차 결핵약제로 재치료 중이다.

약인성 간손상 (drug-induced liver injury) 은 여러 종류의 약물이나 화학물질의 신체 내 유입으로 인하여 발생하는 간의 손상을 말한다. 정확한 발생 빈도는 알려져 있지 않지만, 우리나라에서 대학병원에 입원하는 경우는 매년 인구 10만명당 12명 정도로 추정된다. 우리나라의 경우 건강에 대한 관심이 높고, 한약 및 생약 복용이 많아서 약인성 간손상이 급성 간염의 많은 원인을 차지하고 있다. 전체 간염 중 약인성 간손상의 빈도는 2%에서 40%까지 연구자마다 다양하게 보고하고 있으며, 이 비율은 입원할 정도로 심한 환자들만 대상으로 한 것이기 때문에 실제 약인성 간손상의 빈도는 더욱 높을 것으로 추정된다. 한약 및 생약 뿐 아니라 의사들이 흔히 치료에 사용하는 약물들 또한 위의 <증례>와 같이 간독성을 나타낼 수 있다. 약인성 간손상은 내인성 독성 간손상과 특이반응 (idiosyncratic reaction)에 의한 독성 간손상으로 나눌 수 있는데, 전자는 원인약물에 노출된 사람의 대부분에서 간염이 발생하며 사용된 용량에 비례하여 독성이 나타나는 반면, 후자의 경우는 노출된 사람의 일부에서 간염이 발생하며 용량의존성이 적거나 없는데, 이런 경우 빈도가 낮고 약제에 따라 특이한 양상으로 발생하여 임상경과가 매우 다양하고 예후를 예측하기가 쉽지 않다. 약인성 간손상의 면역학적 기전은 cytochrome P450의 역할이 중요하다. 약물이 간에서 cytochrome P450에 의해 대사가 되면 대사산물이 항원으로 작용하면서 면역반응을 일으키게 되고 또한 간 내 단백질과 결합하여 새로운 항원을 형성하게 되는데, 이러한 기전 때문에 약제 중단 이후에도 병이 호전되지 않고 지속 또는 악화되거나 만성 경과를 밟게 되는 경우도 있다.

약인성 간손상에 대해서 국내에서는 대부분 증례보고 형식이 많고 전향적 연구나 비교분석 연구는 많지 않다. 한 단일 대학병원에서 159례의 약인성 간염에 대해 분석한 연구를 보면, 원인 물질로는 한약에 의한 경우가 41.5%, 민간약제에 의한 경우가 34%, 의사의 처방에 의한 경우가 24.5%였다. 민간 약제는 빈도순으로 봉삼, 인진쑥, 인삼, 칩, 상황버섯, 개소주, 가시오가피, 녹용 등이 원인이었으며 한약의 경우 대부분 원인물질을 확보하지 못하였다. 병원에서 처방되는 약 중에서는 항생제가 가장 많았고 그 외에 NSAIDs, azathioprine, 그리고 ketoconazole을 포함한 항진균제가 많았다.

발생할 수 있는 증상으로는 황달, 복통, 피로감, 오심, 발열, 구토, 가려움증, 식욕부진, 소화불량 등이 있으며 증상이 나타나지 않는 경우도 있다. 독성 간염은 진단의 표준 지표가 없어 다른 원인을 배제하고 확실적인 원인평가를 위한 진단도구에 의해 판정 또는 평가된다. RUCAM score에 따라 9점 이상인 경우를 '확정적', 6점에서 8점 사이를 '가능성 높음', 3에서 5점 사이인 경우를 '가능성 있음'으로 분류한다.

약인성 간손상의 위험인자로는 여성, 고령, 만성 간질환자, 후천성면역결핍 환자, 비만 등이 제시되고 있으나 아직 대단위 연구에서 증명된 것은 아니며, 최근 약인성 간손상의 발생에 연관된 유전학적 요인이 새롭게 대두됨에 따라 발생 기전을 밝히는데 도움이 되고 있다

약인성 간손상은 대부분 약제를 중단하고 보존적인 치료를 하면 좋아지는데, 일부 환자에서는 약을 중단하지 않고도 간기능이 호전되는 것을 기대할 수 있다. 하지만 황달을 동반하는 경우 사망률이 높게는 10%까지 보고되고 있어 약물을 중단하는 것이 필요하며, 이에 대해 미국 FDA에서는 최근 ALT가 정상 상한치의 8배 이상인 경우, ALT가 2주동안 정상 상한치의 5배 이상인 경우, ALT가 정상 상한치의 3배 이상이면서 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상인 경우, PT(INR)가 1.5배 이상인 경우에는 약물을 중단할 것을 권유하였다. 일부 지속적인 면역반응을 일으키는 환자에서는 스테로이드가 병의 경과를 단축시키는 데 도움을 줄 수 있다고 알려져 있다. 입원 기간은 연구에 따라 조금씩 다르지만, 입원 시 총 빌리루빈치가 높을수록, 알부민치가 낮을수록 긴 입원기간과 연관이 있다고 알려져 있다. 만성 간질환 환자들에서 약인성 간손상은 더욱 중요하다. 드물게 발생하는 약인성 간손상에 의한 사망 사례 중 많은 경우가 만성 B형간염/간경변증 및 알코올성 간경변증 환자가 약물을 복용하고 발생한 경우였다. 특히 간질환을 가진 환자들이 간기능 개선을 목적으로 생약성분의 약물을 복용하는 빈도가 늘어나고 있다는 점에서 주의가 필요하겠다.

결론적으로 약인성 간손상은 최근 대체의약품 및 건강식품의 사용이 늘어나면서 그 빈도가 더욱 증가하고 있는 질환으로, 어떤 종류의 약물을 복용하여도 발생할 수 있다. 일단 발생하면 즉시 약물을 중단하는 것이 중요하고 재발 방지를 위해 원인약물을 재복용하지 않도록 주의를 기울여야겠다.

Reference

1. Kang SH, Kim JI, Jeong KH et al. Clinical characteristics of 159 cases of acute toxic hepatitis. Korean J Hepatol 2008;14:483-492
2. Ahn SY, Cheong JY, Kim SS et al. One case of fulminant hepatic failure related to Dictamnusdasycarpus. Korean J Med 2010;78:490-494
3. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R et al. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. FundamClinPharmacol. 2008;22:141-58.
4. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. Mayo ClinProc 2014;89:95-106.
5. Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. ClinMolHepatol 2012;18:249-257.



의약품 유해사례 보고하기

- ① 아주대학교의료원 홈페이지(www.ajoumc.or.kr) 접속 후
 ⇨ 연구기관에서 “지역약물감시센터” ⇨ 홈페이지 바로가기 클릭
 ⇨ ‘약물부작용 등록하기’ 클릭



- ② 한국의약품안전관리원 홈페이지 www.drugsafe.or.kr 바로 접속



하나! 안전원 보고화면으로 이동



하나! 안전원 보고화면으로 이동

(1) 일반인 보고



(2) 의약품전문가 보고



둘! 서식을 채운 후 “보고하기” 클릭
 셋! 센터지정 Pop-up에서 “아주대병원” 클릭!!

지역의약품안전센터 소식

◎ 환영합니다^^

지난 2년간 약물유해반응 모니터링 및 평가에 많은 도움을 주신 유혜수 선생님과 김미애 선생님을 대신하여 2014년 3월부터 김지혜 선생님과 서대홍 선생님께서 수고해 주시겠습니다. 그 동안 애써주신 선생님들께 감사드리며 새로 오신 두 분 선생님들과 반가영 선생님의 많은 조언과 활약을 부탁드립니다.

2월 우수 보고자

2014년2월 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **재활의학과 윤승현, 내과 최원선, 내과 윤소영 선생님**께서 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **도병원약국의 이기쁨 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2014. 3. 21

E-mail adr@ajou.ac.kr

http://www.ajoumc.or.kr

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역의약품안전센터

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

편집인 | 이영희, 견진욱, 전하진, 이주현, 김성별, 김세희, 진순경

* 본 소식지는 2014년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.