

특집

약인성 간염



· · · 국내 의약품 안전성 정보 · · ·

〈 의약품 안전성 서한 〉

○ "돌라세트론" 제제

최근 독일 의사협회약품위원회(AKDAE)에서는 사노피-아벤티스에서 구역·구토 예방 및 치료제인 "돌라세트론(Dolasetron)" 정제의 허가사항에서 '항암 화학요법 치료에 의해 유발되는 구역·구토 예방' 적응증을 철회하기로 결정하였다고 발표하면서, 돌라세트론 200mg 정제를 처방하는 대신 다른 치료방법을 선택할 것을 권고하였다. KFDA에서는 지난해 12월, "돌라세트론(Dolasetron)" 주사제에 대하여 심박동이상(Abnormal heart rhythm) 위험 증가를 사유로 '항암 화학요법 치료에 의해 유발되는 구역·구토 예방'에 사용해서는 안된다는 내용의 안전성 서한을 배포한 바 있다. 현재 KFDA에서는 해당 품목의 관련 안전성 자료 등을 검토한 후 필요한 조치를 취할 계획이다.

- KFDA, 28/APR/2011 -

○ "페닐에프린" 점안제

최근 프랑스 건강제품위생안전청(AFSSAPS)에서는 "페닐에프린" 점안제 투여 시 신생아 및 소아에서의 심혈관계 부작용 발생 위험과 관련하여 10% 제제의 경우 12세 미만 어린이에 사용금지 (5% 제제의 경우 신생아 사용금지) 및 적용상 주의사항을 포함하는 의료전문가용 서한을 배포하였다. 이는 "페닐에프린(Phenylephrine)" 점안제 투여 후 전신마취 시 신생아 또는 소아들에게서 심혈관계 부작용 (주로 부정맥, 중증의 고혈압, 폐부종)이 보고되었다는 결과에 따른 것이다. 이에 KFDA에서는 "페닐에프린(Phenylephrine)" 성분이 동맥 압력 상승 또는 심장 리듬 장애와 같은 잠재적으로 심각한 순환계 부작용을 야기할 수 있고, 이 같은 위험성은 소아 및 노인에게서 더 높다는 사실을 알리며, 추가적으로 점안제의 전신흡수를 저하시키기 위한 정보를 제공하였다.

- KFDA, 02/MAY/2011 -

· · · 해외 의약품 안전성 정보 · · ·

○ "로시글리타존" 함유 의약품 처방 제한 프로그램 REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)

미FDA는 제2형 당뇨병 치료제로 사용되는 Rosiglitazone 함유 의약품(상품명 : 아반디아, 아반다메트, 아반다릴)의 처방과 조제를 위해서는 시판 의약품의 심각한 유해반응을 관리하는 프로그램인 REMS에 등록되어야 함을 발표하였다. 이에 앞서 미FDA는 2010년 9월 23일 상기 의약품의 사용을 심정지 위험의 증가를 이유로, 사용을 제한한 바 있다. 2011년 11월 18일 이후로, 로시글리타존 성분 제제는 미국의 일선 약국에서 더 이상 조제할 수 없게되며, 이 프로그램에 참여한 공인된 약국에서 Avandia-Rosiglitazone Medicine Access Program에 등록된 환자들만이 조제받을 수 있게 된다.

- FDA, 18/MAY/2011 -

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

· 의약품 안전성 정보	1면
· 약인성 간염	2~3면
· 의약품 부작용 관리 선진화 된다	4면



약물감시사업단
Pharmacovigilance Research Network

만화로 보는 ADR



※ ADR : Adverse Drug Reaction

약인성 간염

아주대병원 소화기내과 김 순 선

증 례

2005년 7월, 45세 남자 환자가 황달을 주소로 내원하였다. 환자는 2주전 치료 후 항생제를 복용하였으며 이후 복부 불편감 및 황달이 발생하여 내원하였다. 간질환의 과거력은 없었고, 음주는 하지 않았으며 내원시 시행한 검사에서 A형, B형 및 C형 간염 검사는 모두 음성 소견을 보였다. 혈액 검사 상 총 빌리루빈 23.6 mg/dl, 직접 빌리루빈 19.6 mg/dl, AST 487 U/L, ALT 499 U/L이었으며, 간초음파에서는 미만성 간질환이 의심되었다. 환자는 정확한 진단을 위해 입원 5일째 간조직검사를 받았으며, 보존적인 치료 후 빌리루빈 및 간수치 감소 소견 보여 입원 14일째 퇴원하였다. 간조직검사는 약인성 간염에 합당한 소견을 보였다. 2007년 11월, 환자는 습진 치료를 위해 Ketoconazole 복용 후 발생한 황달을 주소로 내원하였다. 역시 다른 바이러스 간염 검사는 모두 음성 소견을 보였고, Ketoconazole에 의한 약인성 간염 진단하에 보존적 치료 후 호전되어 입원 7일째 퇴원하였다. 2008년 8월, 환자는 다시 습진 치료를 위해 Ketoconazole을 반복 복용 하였으며 이후 발생한 황달을 주소로 입원하였다. 같은 Ketoconazole에 의한 약인성 간염 진단하에 보존적 치료 후 호전되어 입원 10일째 퇴원하였다.

약인성간염은 약제에 의한 흔한 부작용 중 하나로 최근 대체의약품 및 건강식품의 사용이 늘어나면서 그 빈도가 더욱 증가하고 있다. 우리나라의 경우 건강에 대한 관심이 높고, 한약 및 생약 복용이 많아서 약인성간염이 급성 간염의 많은 원인을 차지하고 있다. 전체 간염 중 약인성간염의 빈도는 2%에서 40%까지 연구자마다 다양하게 보고하고 있으며, 이 비율은 입원할 정도로 심한 환자들만 대상으로 한 것이기 때문에 실제 약인성간염의 빈도는 더욱 높을 것으로 추정된다. 한약 및 생약뿐 아니라 의사들이 흔히 치료에 사용하는 약물들 또한 <증례>와 같이 간독성을 나타낼 수 있다. 약인성간염은 노출된 사람의 대부분에서 간염이 발생하며 사용된 용량에 비례하여 독성이 나타나는 내인성 독성 간염과, 노출된 사람의 일부에서 간염이 발생하며 용량 의존성이 적거나 없는 특이 반응(Idiosyncratic reaction)에 의한 독성 간염으로 나눌 수 있으며, 후자의 경우 빈도가 낮고 약제에 따라 특이한 양상으로 발생하여 임상경과가 매우 다양하고 예후를 예측하기가 쉽지 않다. 약인성간염의 면역학적 기전은 Cytochrome P450의 역할이 중요한데, 약물이 간에서 Cytochrome P450에 의해 대사가 되면 대사산물이 항원으로 작용하면서 면역반응을 일으키게 되고 또한 대사산물이 간내 단백질과 결합하여 새로운 항원을 형성하게 된다. 이러한 기전 때문에 약제 중단 이후에도 병이 호전되지 않고 지속되거나 오히려 악화되거나 만성 경과를 밟게 되는 경우도 있다.

약인성간염에 대해서 국내에서는 대부분 증례보고 형식이 많고 전향적 연구나 비교분석 연구가 많지 않다. 한 단일 대학병원에서 159예의 약인성간염에 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. 의사 처방약은 항생제가 가장 많았고 그 외에 NSAID, Azathioprine, 그리고 Ketoconazole을 포함한 항진균제가 많았다.

발생할 수 있는 증상으로는 황달, 복통, 피로감, 오심, 발열, 구토, 가려움증, 식욕부진, 소화불량 등이 있으며 무증상인 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 분류하며 score를 측정하는 방법은 표와 같다(표1).

약인성간염은 대부분 약제를 중단하고 보존적인 치료만으로도 좋아지지만, 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 높을 수록, 알부민치가 낮을수록 긴 입원기간과 연관이 있다고 알려져 있으며, 만성 간질환 환자들에서 약인성간염은 더욱 중요하다. 드물게 발생하는 약인성간염에 의한 사망 사례 중 많은 경우가 만성 B형간염/간경변증 및 알코올간경변증 환자가 약물을 복용하고 발생한 경우였다. 특히 간질환을 가진 환자들이 간기능 개선을 목적으로 생약성분의 약물 복용이 늘어나고 있다는 점에서 주의가 필요하겠다.

결론적으로 약인성간염은 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 약물을 재복용하지 않도록 주의를 기울여야겠다.

참고문헌

- Kang SH, Kim JI, Jeong KH et al. Clinical characteristics of 159 cases of acute toxic hepatitis. Korean J Hepatol 2008;14:483-492
- Ahn SY, Cheong JY, Kim SS et al. One case of fulminant hepatic failure related to Dictamnus dasycarpus. Korean J Med 2010;78:490-494
- Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R et al. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. Fundam Clin Pharmacol. 2008;22:141-58

표 1 Scores for individual axes of the CIOMS/RUCAM

CIOMS/RUCAM probability scale	Type of liver injury				Score
	Hepatocellular		Cholestatic/mixed		
Time of onset of the event	First treatment	2nd treatment	First treatment	2nd treatment	
From drug intake until onset reaction	5-90 days	1-15 days	5-90 days	1-90 days	+2
	<5 or >90 days	>15 days	<5 or >90 days	>90 days	+1
From drug withdrawal until onset reaction	< or = 15 days		< or = 30 days		+1
Course of the reaction	>50% improvement 8 days				+3
	>50% improvement 30 days		>50% improvement 180 days		+2
			<50% improvement 180 days		+1
	Lack of information or not improvement		Lack of information or not improvement		0
	Worsen or <50% improvement 30 days				-1
Risk factors	Alcohol		Alcohol or pregnancy		+1
	Age > or = 55-years old		Age > or = 55-years old		+1
Concomitant therapy					-3 to 0
Exclusion of non-drug related causes					-3 to 2
Previous information on hepatotoxicity					0 to +2
Rechallenge					-2 to +3

Results > 8 points definite; 6-8 points probable; 3-5 points possible; 1-2 points unlikely; <0 points excluded

· · · 의약품 부작용 관리 선진화 된다! · · ·

「한국의약품안전관리원」 국회 통과, 연내 설립 추진

식품의약품안전청은 의약품 사용과정에서 발생한 부작용 정보를 체계적으로 관리하여 국내의 약화사고 사전예방 시스템을 한 단계 제고시킬 수 있는 「한국의약품안전관리원」 설립 약사법 개정안이 지난 4월 국회를 통과했다고 밝혔다. 한국의약품안전관리원의 주요기능은 다음과 같다.

- 약화사고 등 의약품 부작용의 인과관계 조사·규명
- 부작용보고 사이트 개설·운영
- 의약품안전정보 수집·분석·평가 및 제공
- 의약품 DUR 정보 생산·가공·제공 등

일반적으로 의약품은 정상적인 사용범위에서도 부작용이 발생할 수 있어, 부작용 정보를 신속히 수집·평가하여 조치가 필요하나 국내에서는 전담 전문기관 및 인력이 부족하여 주로 미국, 유럽 등 선진국의 조치에 의존해온 실정이었다.

지난해 식약청은 총 4,713건의 안전성 정보를 토대로 1,130품목(115성분) 허가변경, 안전성서한(속보) 발행 26건(1,063품목), 시판중단 3건(102 품목), 참고정보 활용 612건 등의 안전조치를 취한 바 있다. 최근에는 비만 치료제로 널리 사용되던 “시부트라민” 제제와 당뇨병 치료제 “아반디아정”의 심혈관계 부작용으로 시판중지 또는 사용제한 조치를 내린 바 있다.

그간 국내에서는 부작용 보고 활성화를 위해 ‘06년부터 종합병원을 중심으로 지역약물감시센터를 설치·운영(현재 20개소)하여 양적으로는 자발적 부작용 보고건수가 선진국 수준(‘09년 26,827건, ‘10년 53,854건)에 도달하였으나 보고내용을 전문적으로 관리할 인프라 부족으로 인해 그 활용이 미흡하여, 이번 「한국의약품안전관리원」 신설 법안 통과로 ‘05년 국회 입법 발의된 지 7년여 만에 자체적으로 의약품 안전성 정보를 처리할 수 있는 발판이 마련되었다고 할 수 있다.

또한 올해 설치하게 될 「한국의약품안전관리원」에서는 국내·외 허가정보 및 임상문헌 등을 토대로 「의약품 적정사용정보(DUR)」를 조속히 개발함으로써 의사 및 약사에게 의약품 처방·조제시 의약품 안전성과 관련된 정보를 제공해 부적절한 약물 사용으로 인한 약화사고를 사전에 예방하게 될 것이다.

그간 식약청에서 개발한 「의약품 적정사용정보(DUR)」를 보건복지부 및 건강보험심사평가원에서 활용하여 작년부터 전국 병·의원은 물론 약국 등으로 확대하여 제공하고 있으나, 현재 2,000개 수준에 불과한 상태(미국 20,000개) 이므로, 동 관리원이 설립되면 본격적으로 DUR 정보개발에 박차를 가하게 될 것이다.

식약청은 이와 같이 「한국의약품안전관리원」이 설립되면 의약품 안전성 이슈에 대한 선제적이고 주도적인 역할수행, 의료현장에서 활용되는 의약품 적정사용정보(DUR) 개발로 의료사고와 구분되는 약화사고 해당여부 등 원인규명을 통한 의약품 부작용 피해 저감화 및 국민 의료비 절감이 가능할 것으로 기대된다고 밝혔다.

식약청은 금년 중 의약품안전관리원 설립이 가능할 것이라고 내다보며, 「의약품안전관리원 설립 추진 TFT」를 구성하여 필요한 전문인력 확보 등 기관 설립 방안을 신속하게 마련하는 한편, 기획재정부와 예산과 관련한 사항을 협의하는 등 기관 설립 준비에 만전을 기할 것이라고 밝혔다.

5월 우수 보고자

2011년 5월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **재활의학과 윤승현 교수, 재활의학과 정길용 전공의, 내과 김유정 전공의** 가 우수 보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **채내과의 채봉남 의사, 굿모닝병원의 이은하 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2011. 05. 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, 전하진, 이진아, 박은영

* 본 소식지는 2011년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비(약물감시사업단, 09182 약물감 889) 지원에 의해 발행되었습니다.