

특집

호산구 증가증



· · · **국내 의약품 안전성 정보** · · ·

‘졸레드론산’ 제제 안전성 서한

최근 미국 FDA의 유해사례 보고 시스템(AERS)을 검토한 결과, ‘졸레드론산’ 제제의 사용으로 투석을 요하거나 급성 신부전이 발생한 사례가 보고됨에 따라 크레아티닌 청소율이 35ml/min 미만이거나, 급성 신장 손상의 증거가 있는 환자에게 사용 금지토록 라벨을 개정하였다. 또한 의료진에게 신장 손상 위험군에 속하는 환자 확인을 위해 동 제제를 처방하기 전 환자의 신기능을 스크리닝하고, 처방 중인 환자의 경우에는 신기능 모니터링을 실시토록 권고하였다.

- KFDA, 05/SEP/2011 -

‘온단세트론’ 제제 안전성 서한

최근 미국 FDA에서 구역, 구토 치료에 사용되는 ‘온단세트론’ 제제에 대해 안전성·유효성 관련자료를 검토하던 중, 동 제제 복용 시 비정상적 심장 박동 증상을 초래할 수 있는 심장 전기활동의 비정상적 변화 발현 위험을 증가시킬 수 있음을 확인하고 전해질 장애 환자(저칼슘혈증 또는 저마그네슘혈증 등) 및 울혈성 심부전, 서맥성부정맥 및 QT 연장 유발 가능 약품 복용 환자에 대하여 ECG 모니터링 실시를 권고하였다. 현재 QT 간격 연장 가능성으로 비정상적 심장박동 증상(Torsade de Pointes 포함) 위험군에 속하는 선천성 QT 연장 증후군 환자에 사용을 피하도록 라벨을 개정 중에 있으며, KFDA 또한 해당 품목의 안전성·유효성 전반에 대한 평가를 통하여 허가사항 변경 등의 조치를 취할 예정이다.

- KFDA, 19/SEP/2011 -

‘드로네다론’ 제제 안전성 서한

최근 유럽 의약품청(EMA)에서 간, 폐 및 심혈관계 부작용 위험증가를 사유로 부정맥 치료에 사용되는 ‘드로네다론’ 제제에 대하여 동율동(sinus rhythm) 유지를 목적으로 발작성 또는 지속성 심방세동 환자에만 사용할 것을 권고한다고 밝혔다. 이번 조치는 EMA 산하 인체의약품위원회(CHMP)에서 동 제제의 중증 간손상 보고에 따라 2011년 1월부터 안전성·위해성에 대한 검토 중, 심혈관계 부작용을 사유로 중단된 PALLAS 임상시험 결과를 확인한 결과, 비영구성 심방세동 환자에서 유효성이 위해성을 상회하나 심혈관계 부작용 위험이 증가할 가능성이 있다는 판단에 따른 것이다. EMA에서는 또한 동 제제는 다른 치료대안을 고려한 후에 사용하고, 동 제제를 사용할 경우 간, 폐 및 심혈관계질환 위험을 최소화하는 조치를 취하도록 권고하였다.

- KFDA, 26/SEP/2011 -

‘테르펜’ 유도체 성분 함유 제제 안전성 서한

최근 유럽 의약품청(EMA)에서 기침억제제로 사용되는 ‘테르펜 유도체’ 성분 함유 좌제에 대하여 유·소아 경련 등 신경질환 유발 위험으로 30개월 미만 소아에 사용을 금지하도록 라벨 변경을 권고하였다. 이번 조치는 프랑스 건강제품위생안전청(AFFSAPS)에서 동 제제에 대한 안전성 문제를 제기하여, 유럽 EMA 산하 인체의약품위원회(CHMP)의 검토 결과에 따른 것으로, 간질(또는 열성 경련) 병력 소아에게도 사용을 금지하는 한편, 국소적 직장병변 유발 위험으로 최근 항문직장 병변 병력이 있는 소아에게도 사용을 금지할 것을 권고하였다. 이에 식약청에서 조속한 시일 내에 해당 품목의 안전성·유효성 전반에 대한 평가를 통하여 허가사항 변경 등 필요한 조치를 취할 계획이다.

- KFDA, 27/SEP/2011 -

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 호산구 증가증 2~3면
- 제 5 회 약물유해반응 4면
- 심포지엄 개최



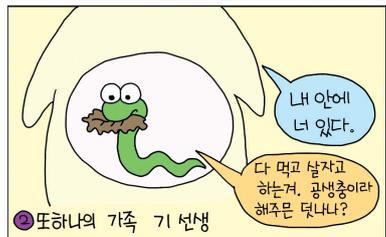
약물감시사업단
Pharmacovigilance Research Network

만화로 보는 ADR

Q 다음 환자의 호산구 증가의 원인이 될 수 있는 것은?



① 트립토판이 특별히 첨가되었다는 영양민점 영양제



② 또하나의 가족 기선생
③ 감기 기운이 있는 듯하여 처방받은 항생제+소염진통제+위장약 삼중세트



④ 동충하초+검초+용봉대환탕 (마태 인차이)



⑤ 얼마 남지? 전한진 (아주대병원)

※ ADR : Adverse Drug Reaction

호산구 증가증

아주대병원 알레르기내과, 지역약물감시센터 진 현 정

증례1

19세 남자 환자가 내원 1주일전 군 신체 검사상 호산구 증가증 소견이 있어 알레르기 내과 외래에 내원하였다. 과거 알레르기 결막염 외에는 특별한 질환 없었으며 내원 2년전 혈액 검사 결과 특별한 이상이 없었다. 과거 특별한 생식력은 없었으나, 내원 1년전부터 여드름으로 인해 Minocycline과 항히스타민제인 bepotastine 복용하고 있었다. 문진 상 발열 등의 증상이 없었으며 신체 검사 상 발진을 포함한 특이 소견 없었다. 혈액 검사 결과 백혈구 8000/ μ l, 호산구 1000/ μ l로 호산구 증가증이 확인되었으나 AST와 ALT는 26U/L, 30U/L로 정상 수치였고 신기능을 포함한 다른 이상 소견도 확인되지 않았다. Anisakis와 toxocara에 대한 혈액 검사 및 기생충에 대한 대변검사도 음성이었다. 흉부 방사선 검사에서도 특별한 이상은 없었다. 약물과 관련된 호산구 증가증을 의심하였고 약물 중단하며 경과를 관찰하였다. 2주 후 혈액 검사 시행한 결과 백혈구 4500/ μ l, 호산구 300/ μ l (5.8%)로 감소하였고 2달 후에는 백혈구 4200/ μ l (호산구 0.6%)로 정상 수치를 유지하였다.

증례2

62세 남자 환자는 1주일 전부터 발생한 발열과 전신 발진으로 본원 응급실에 내원하였다. 환자는 간질성 뇌질환으로 1년동안 phenytoin을 복용하다가 1개월 전부터 carbamazepine으로 변경하여 복용하고 있었다. 응급실 내원 당시 환자는 전신에 다발성 홍반성 구진 양상의 발진이 있었으며 38.5°C의 발열이 있었다. 혈액 검사 결과 백혈구/호산구 22100/7200 / μ l, BUN/creatinine 38.4/4.1 mg/dl, SGOT/SGPT 70/161 U/L로 증가되어 있었고 CRP 6.85 mg/dl로 증가되어 있었다. 환자는 Carbamazepine 복용 후 피부발진, 호산구 증가증, 간수치 증가 소견을 보여 DRESS 증후군으로 진단하였다. 즉시 Carbamazepine 을 phenytoin 으로 변경하였고 스테로이드 정주 및 항히스타민제 투여하였다. 환자 증상 호전 소견 보였으며 스테로이드 감량 후에도 피부병변 및 혈액 검사 결과 호전되어 퇴원하였다.

호산구는 골수에서 생성되어 분화와 성숙 과정을 거쳐 혈중으로 유리되며 대부분이 조직으로 유입되는 백혈구의 한 종류이다. 호산구의 생성과 체내 분포는 엄격하게 조절되고 있으나 알레르기 질환, 기생충 감염, 약물 반응, 악성 종양 및 결체조직 질환 등과 관련되어 증가할 수 있다. 혈액 내 호산구의 정상범위는 백혈구의 1~3%이며, 건강한 상태에서는 일반적으로 1 μ l당 400개를 넘지 않는다. 일반적으로 말초혈액 1 μ l당 호산구가 500개 이상일 경우를 호산구 증가증으로 정의한다. 호산구의 비정상적인 증가는 조직 및 장기의 손상을 유발하게 되며, 이는 호산구 과립에서 분비되는 여러 가지 물질에 기인한다.

전 세계적으로 호산구 증가증의 가장 흔한 원인은 기생충 감염이지만, 우리나라를 포함한 선진국에서는 알레르기 질환과 약물 반응이 높은 비율을 차지하고 있어 호산구 증가증 환자의 병력 청취 시에는 반드시 과거 또는 현재 복용한 생약과 천연물을 포함한 약물의 복용 여부를 확인하여야 한다.

약물 복용에 의한 호산구 증가는 혈액과 조직 모두에서 발생할 수 있으며, 다양한 임상양상을 보일 수 있으나, 다른 이상 소견 없이 혈액검사서 호산구 증가증만 나타나는 경우에는 진단이 쉽지 않다. 약물에 의한 호산구증가증의 임상양상과 대표적인 원인약물은 Table 1과 같다.

GM-CSF, IL-2 등의 사이토카인은 호산구 생성에 직, 간접적으로 관여하므로 백혈구 감소증에 GM-CSF를, 림프종에 IL-2나 IL-2 자극 림프구를 사용한 경우 호산구 증가증이 발생할 수 있다. 폐 호산구 증가증을 유발시키는 약제는 대표적으로 항생제, 비스테로이드성 소염제 등이 있지만 매우 다양한 약물에서 보고되고 있고 천식 치료약제로 사용되는 흡입용 스테로이드를 사용한 후 호산구성 폐렴이 발생한 경우도 보고되고 있다. Dantrolene 등은 늑막삼투 및 늑막 호산구 증가증 등을 유발시키는 것으로 알려져 있다. L-tryptophan이 포함된 영양제를 복용한 후 발생한 eosinophilamyalgia syndrome과 산입용으로 정제된 유채씨 기름 (rape seed oil)을 복용한 후 발생한 toxic oil syndrome에서도 심한 호산구증가증과 다양한 장기의 침범이 발견된 바 있다. 드레스

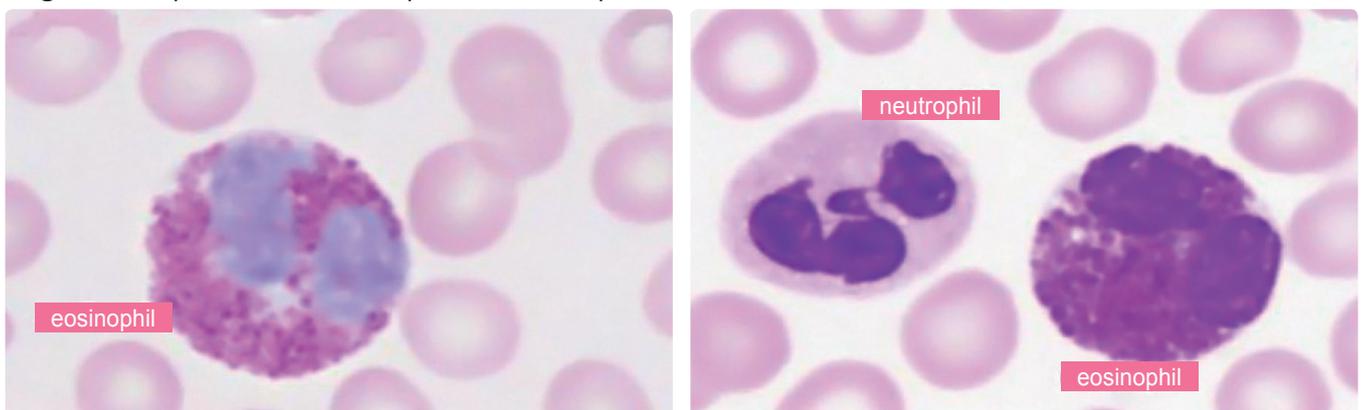
증후군(DRESS syndrome)은 Drug Rash with Eosinophilia and Systemic symptoms의 약자로 drug hypersensitivity syndrome으로 불리기도 한다. 원인 약물 복용 8주 이내에 피부발진, 발열, 림프절 종대, 단일 또는 다 기관의 부전을 특징으로 하며 원인 약제는 주로 항경련제와 sulfonamides가 잘 알려져 있다

약물에 의한 호산구 증가증의 경우는 가장 중요한 치료는 원인 약제를 빨리 확인하여 약물을 중단하고 보존적이 치료를 시행하는 것이다. 필요에 따라서 전신 스테로이드가 도움이 될 수도 있다. 그러나 발열이나 장기 침범에 의한 특별한 증상이 없이 호산구 증가증만 있는 경우는 경과를 관찰하며 약물을 사용할 수도 있다.

Table 1. 약물에 의한 호산구성 질환

질 환	원 인 약 물
Cytokine-mediated	GM-CSF, IL-2
Pulmonary infiltrates	Non-steroidal antiinflammatory drugs
Pleuropulmonary	Dantrolene
Interstitial nephritis	Semisynthetic penicillins, cephalosporins
Necrotizing myocarditis	Ranitidine
Hepatitis	Semisynthetic penicillins, tetracyclines
Hypersensitivity vasculitis	Allopurinol, phenytoin
Gastroenterocolitis	Non-steroidal antiinflammatory drugs
Asthma, nasal polyps	Aspirin
Eosinophilia-myalgia syndrome	L-tryptophan contaminant
Asymptomatic	Ampicillin, penicillins, cephalosporins
DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)	Anticonvulsants, minocycline

Figure 1. Peripheral blood eosinophils and neutrophils



참고문헌

- Weller P et al. Eosinophilia and Eosinophil related disorder. Middleton 7th edition. 859-862.
- Park CS et al. 호산구 증가증의 진단과 치료- 한국인 환자를 위한 지침 초안. 천식 및 알레르기 2006; 26:186-197
- Tas S et al. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. Dermatology 2003; 206:353-3
- Allen J.N.: Drug-induced eosinophilic lung disease. Clin Chest Med 2004; 25:77-88.

아주대병원 지역약물감시센터 제 5회 약물유해반응 심포지엄 개최

2011년 10월 13일 본원 아주홀과 수석홀에서 제 5회 아주대병원 지역약물감시센터 심포지엄이 성황리에 개최되었다. 원내 의사, 약사, 간호사, 교직원 등 146명, 지역약사 17명, 개원의 34명, 간호사 3명 총 200명이 참가하였으며, 약제팀 이영희 팀장의 사회로 1부, 2부로 나누어 진행되었다. 제2진료부원장 겸 지역약물감시센터장 신준한 교수의 개회사를 시작으로



1부 원내 ADR 보고현황 및 평가 후 피드백 (알레르기내과 황의경 전임의)
조영제 유해반응 (알레르기내과 진현정 전임의)
아나필락시스 (알레르기내과 신유섭 교수)



2부 항생제 및 결핵약 ADR (감염내과 임승관 교수)
임부 및 수유부에서 약물사용 시 주의사항 (관동대 제일병원 산부인과 한정열 교수)

순으로 진행되었다. 이날 2011년도 약물유해반응 우수보고 부서와 전공의 포상이 있었으며, 간호부에서는 응급병동, 11층 서병동, 13층 서병동과 외래부서로는 영상의학과, 전공의로는 김시연 전공의가 수상하였다. 이번 심포지엄은 유해반응의 발현빈도가 높은 약물인 조영제와 항생제, 항결핵제와 관련된 약물유해반응과 아나필락시스, 임신부와 수유부에서의 약물사용 등을 주제로 뜨거운 관심 속에 약 150여분동안 진행되었다.



특히 임신부와 수유부에서의 약물사용에 관해서는 지난 해의 큰 호응과 지역의료인들의 요청을 수렴하여, 한국 마더세이프 전문상담센터 센터장 한정열 교수가 강의를 맡아 임신부와 수유부에 대한 약물사용에 대한 고민을 해결해주었다. 금번 심포지엄을 통해 아주대병원 지역약물감시센터가 수원 인근지역 뿐 아니라 경기 남부권의 약물감시에 주축이 될 수 있는 계기가 되었으며, 앞으로 관련 교육과 홍보에 더 박차를 가할 것이다.



9월 우수 보고자

2011년 9월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자중 알레르기내과 박해심 교수, 내과 이효정, 피부과 심지현 전공의가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 동수원병원의 이경희 약사가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2011. 09. 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.