

특집

약인성 간손상



● ● ● 국내 의약품 안전성 정보 ● ● ●

● '칼시토닌' 함유 제제

유럽의약품청(EMA)의 인체의약품위원회(CHMP)는 칼시토닌 함유 의약품은 장기 사용할 경우 암 발생 위험 증가와 관련 있기 때문에 폐경 후의 골다공증 치료에 사용을 제한하고 파제트병(Paget's disease)치료 등에 단기간 사용토록 권고하였다.

이는 '살카토닌' 함유 제제와 관련된 시판 전·후 임상시험 분석 결과, 장기 투여 환자의 암 발생률이 0.7~2.4%로 높게 나타났으며 특히 비강내 칼시토닌을 사용한 환자의 위험도 높은 것으로 확인되었다. 따라서 CHMP는 동 제제를 최소 유효량으로 최단 기간 사용하되 급성 골소실 예방에 2주 권장, 최대 4주 투여하거나, 대체 치료에도 효과가 없거나 치료가 적합하지 않은 파제트병 환자에 3개월 투여, 또는 암으로 인한 고칼슘혈증에 제한적으로 사용하도록 권고하였다.

-KFDA 23/ JUL / 2012-

● ● ● 해외 의약품 안전성 정보 ● ● ●

● 'Ampyra® (Dalfampridine)'

미FDA는 다발성 경화증(multiple sclerosis, MS) 환자에서 Ampyra®(dalfampridine) 시작과 관련한 발작위험을 발표하였다. 시판 후 보고자료를 이용하여 FDA는 최근 다발성 경화증 환자에서의 Ampyra®(dalfampridine) 투여에 따른 발작위험을 평가하였다. 발작의 대다수가 권장량을 시작한지 수일에서 수주 안에 발생하였고, 발작의 기왕력이 없는 환자에서 발생하였다. 이에 FDA는 Ampyra® 허가사항에 동내용을 반영할 것이다.

Ampyra®는 다발성 경화증 환자의 보행개선의 목적으로 승인되었다. 발작은 Ampyra®의 알려진 부작용으로, 높은 혈중농도에서 발작의 위험이 증가한다. Ampyra®는 신장을 통해 제거되기 때문에 신기능 장애가 있는 환자에서는 혈중농도가 높아지고, 발작위험 또한 높아진다.

FDA는 의료전문가들에게 연령에 따라 신기능이 감소하고, 50세 이상에서는 혈청 크레아티닌 수치가 정상이라더라도, 경미한 신장애가 흔하다는 점을 상기시키며, 발작의 과거력이나 중등도에서 중증의 신기능이상(CrCl ≤ 50 mL/min)이 있는 환자에서는 Ampyra®가 투여되어서는 안된다고 밝혔다.

-FDA 23/ JUL / 2012-

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 약인성 간손상 2, 3면
- 간기능 이상 사례분석 4면



한국의약품안전관리원

Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR

난 매일매일 십전대보탕, 봉어엑기스, 초록입홍합추출오일복합물, 중국 산촨성에서 민간 요법으로 전해 내려오는 불로장생약을 먹고있지.

사랑과 정음을 그대에게!

부타~ 캐요~

초~

몸에 좋은 것에 몸에 좋은 것을 더하면, 몸에 좋은 것임이 틀림없어! (그게 세상의 이치야~)

왜요?

땡!

버둥버둥

한약 및 건강기능 식품에 의해서도 간 기능 손상이 발생할 수 있습니다.

한약은 엄연히 약이니까 믿어서는 안돼.

범인은 '양약'만이 아니라는 이야기...

※ADR : Adverse Drug Reaction

7월 우수 보고자

2012년 7월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **순환기내과 양형모 교수, 내과 이승경 전공의, 소아청소년과 박재령 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **굿모닝 병원의 이은하 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.



Drug induced liver injury (약인성 간손상)

서울아산병원 지역약물감시센터 김태범 / 권혁수

약물은 병을 치료하거나 예방하기 위하여 사용하지만, 동시에 원하지 않는 유해반응을 일으키기도 한다. 약인성 간손상(drug-induced liver injury)은 여러 종류의 약물이나 화학물질의 신체 내 유입으로 인하여 발생하는 간의 손상을 말한다. 증상이 없기도 하지만, 식욕감퇴, 구역, 구토, 피로감, 전신 권태, 황달, 오른쪽 윗배의 통증 등의 증상이 발생할 수도 있으며 원인 물질에 따라 특징적인 것도 있다. 심한 경우엔 간부전증으로 인한 여러 가지 전신 증상 등이 나타날 수도 있다. 알레르기성 과민반응에 의한 약인성 간염의 경우에는 피부 발진, 관절통, 발열, 호산구증다증 등이 동반될 수도 있다. 여기서는 이러한 약인성 간손상에 대해 구체적으로 알아보려고 한다.

모든 약물은 효능이 있는 약이면서 동시에 유해반응이 있는 독이다. 만일 우리가 섭취하는 어떤 물질(xenobiotics)이 이로온 효과 하나도 없다면 그것은 약이 될 수 없을 뿐만 아니라 음식도 될 수 없다. 또 우리 몸에 이로온 물질이라 하더라도 특별한 상황이거나 부적절한 용량을 사용한다면 독성 효과를 가져올 수 있다.

현재 전 세계 의학의 표준으로 간주되는 서양의학에서는 거의 대부분의 약물을 천연물로부터 유효 성분을 추출하거나 화합물의 형태로 만들어 사용해 왔다. 약물(마취제, 항생제 등)이 의학발전, 질병극복, 수명연장에 기여한 바는 명백하다. 반면 이러한 의학의 발전 과정 속에서 thalidomide로 인한 태아기형과 같은 심각한 약물유해반응을 경험하면서 약물유해반응은 전세계의 주목을 받게 되었다. 약인성 간손상도 주목을 끌었던 약물유해반응이었고 이후 일반적인 용어가 될 수 있었다. 약인성 간손상이란 용어 대신 독성 간손상(toxic liver injury)이나 간독성(liver toxicity, hepatotoxicity)이란 용어가 사용되기도 한다. 원인에 따라 상용약에 의한 약인성 간손상(drug-induced liver injury), 한약제에 의한 간손상(herbal drug-induced liver injury), 건강기능식품에 의한 간손상(dietary supplement-induced liver injury), 민간요법에 의한 간손상(folk remedy-induced liver injury) 등으로 나누는 것이 우리나라 사정에 적합한 분류라고 생각된다. 간손상은 다음 두가지 중 한가지를 만족시키는 경우로 정의된다. 첫째, 혈액검사에서 alanine aminotransferase(ALT)가 정상최대치의 3배 이거나 둘째, alkaline phosphatase(ALP) 또는 총빌리루빈이 정상최대치의 2배 이상 상승하면서 동시에 ALT가 증가하는 경우이다.

약인성 간손상의 정도는 간효소 수치만 상승하는 경한 정도에서 급성 간부전에 이르기까지 다양하다. 전체 간염 환자 중 약인성 간손상이 차지하는 비율은 2%에서 40%까지 다양하게 보고되고 있는데, 이러한 연구의 대부분은 3차 병원에 입원할 정도로 심한 환자를 대상으로 한 것이기 때문에 실제 발생빈도는 더 높을 것으로 추정된다. 특히 우리나라는 서구와 달리 한약재를 기초로 한 전통의학과 민간요법이 치료의 한 축으로 자리잡고 있으며, 또한 최근에는 서구의 영향으로 대체의학에 대한 관심이 고조되며 대체의약품 및 건강보조식품의 사용이 증가하고 있어 독성간염의 빈도는 더욱 증가하고 있는 추세다.

약인성 간손상의 진단은 Council for International Organizations of Medical Science(CIOMS)에서 제시한 진단기준 Roussel Uclaf Causality Assessment Method(RUCAM) 점수에 따라 원인 약제에 관한 자세한 문진과 총 빌리루빈, ALT, ALP 같은 혈청학적 검사만으로도 가능하기 때문에 독성간염 환자에서 간 조직검사는 거의 시행하지 않는다

약인성 간손상에서는 독성 간손상의 중증도를 경도(mild), 중등도(moderate), 입원을 요하는 중등도(moderate-hospitalized), 중증(severe), 치명적(fatal)의 5단계로 구분하였다(표).

경도	ALT 또는 ALP가 상승되어 있으나 총빌리루빈이 2.5 mg/dL 미만이면서 INR도 1.5 미만
중등도	ALT 또는 ALP가 상승되어 있으면서 총빌리루빈이 2.5 mg/dL 이상이거나 INR이 1.5 이상

입원을 요하는 중등도	ALT, ALP, 총빌리루빈, 또는 INRO가 상승되어 있으면서 약인성 간손상으로 입원하거나 기존의 입원 기간이 약인성 간손상으로 지속되는 경우
중 중	ALT 또는 ALP가 상승되어 있고 총빌리루빈이 2.5 mg/dL 이상이면서 다음중 한 개를 만족 할 때: 1) 간부전(INRO가 1.5 이상이거나 복수 또는 간성 뇌혼수 발생); 2) 약인성 간손상으로 인한 다른 장기부전
치명적	약인성 간손상으로 간이식을 해야 하는 경우

독성 간염의 빈도는 여자가 남자보다 대략 2배 가량 많다. 그 이유는 아직 정확하게 밝혀지지는 않았지만, 아마도 독성간염의 발병에 면역학적 기전이 작용하기 때문으로 생각된다.

면역학적 기전은 약물이 간에서 cytochrome p450에 의해 대사가 되면 대사산물이 항원으로 작용하면서 면역반응을 일으키고, 또한 대사산물이 간내 단백질과 결합하여 새로운 항원을 형성하는 것으로 설명된다. 이러한 2차적인 형질막의 변화가 새로운 항원성을 나타내게 되어 인체의 면역체계가 반응하기 때문에 약제 중단 이후에도 병이 호전되지 않고 지속되거나 오히려 악화될 수 있으며 만성적인 경과를 밟게 되는 경우도 있다.

발열, 발진, 호산구증다증 같은 알레르기 반응이 있거나 병리소견에서 간소염내 호산구 침윤이 있으면 스테로이드가 병의 경과를 단축시키는 데 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 이런 과민성 반응은 독성간염의 약 25%에서 나타나는 것으로 알려져 있다.

혈청학적 소견에 따라 간손상의 유형을 세 가지로 분류하는 것은 이러한 분류가 독성간염의 임상경과와 예후를 예측하는 데 도움을 주기 때문이다. 간세포형 손상은 독성간염 중 가장 흔한 형태로 복용을 중단하면 1~3개월 이내 완전히 회복되거나 간혹 아급성 간괴사 혹은 전격성 간부전으로 진행할 수도 있다. 담즙정체형 손상은 염증 동반여부에 따라 두 가지 아형으로 나뉘는데 제1유형은 염증을 동반하지 않은 경우(순수 담즙정체형)로 소양증과 황달이 주 증상이며 과민성 반응은 나타나지 않는다. 제2유형은 염증을 동반한 경우(급성 담즙정체 간염형)로 독성간염 중 두 번째 흔한 유형이며 예후도 양호하다. 임상소견은 간외담관 폐쇄와 비슷하여 혈청 ALP, 콜레스테롤 수치가 증가하지만 혈청 AST와 ALT는 약간 증가하며 복용을 중단하면 3개월 이내에 완전히 회복된다.

독성간염의 조직소견은 경미한 담즙정체로부터 악성 종양의 발생에 이르기까지 어떤 형태로도 나타날 수 있어서 독성간염을 진단할 수 있는 특이적 병리소견은 없다. 몇몇 병리학자들은 현저한 호산구 침윤, 육아종성 간염, 중심부 간세포 탈락(central hepatocyte dropout)으로 독성간염을 의심할 수 있다고 한다.

독성간염에서 간세포괴사나 중심부 간세포 탈락은 나쁜 예후로 알려져 있으며 독성간염의 면역기전에 의한 알레르기 반응을 의미하는 호산구 증다증이나 간 조직내 호산구 침윤이 있는 경우 예후가 좋은 것으로 알려져 있다.

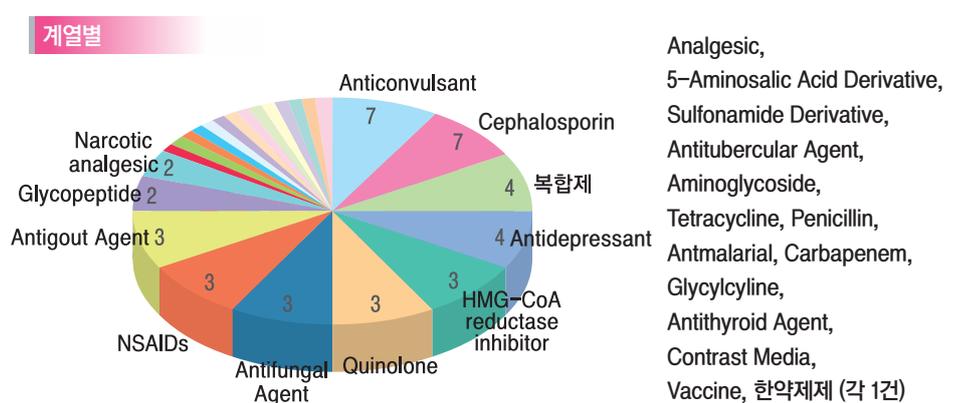
참고문헌

1. Clinical Characteristics and Pathological Findings in Patients with Toxic Hepatitis.
Korean J Med 2011;81:53-63
2. Unresolved Issues of Drug-Induced Liver Injury.
Korean J Med 2011;81:50-52
3. The Assessment of Toxic Liver Injury.
Korean J Gastroenterol 2009;53:5-14



본원 지역약물감시센터를 통해 보고된 간기능 이상 사례분석

No	성/연령	의심약제 (성분명)	인과성	No	성/연령	의심약제 (성분명)	인과성
1	M/63	Atorva Tab 10mg (Atorvastatin)	Possible	25	M/35	Cotrim Inj 5ml (Trimethoprim-sulfamethoxazole)	Certain
2	F/45	Orfil Syr (Valproate)	Possible	26	F/2	Orfil Syr (Valproate)	Possible
3	M/40	Avelox Inj 400mg/250ml (Moxifloxacin)	Probable	27	F/1	Triaxone Inj 0.5g (Ceftriaxone)	Possible
		28		F/2	Orfil Syr (Valproate)	Probable	
4	M/54	Cycin Inj 400mg/200ml (Ciprofloxacin)	Probable	29	F/65	Zoloft Tab 50mg (Sertraline)	Possible
5	F/75	Ambisome Inj 50mg (Amphotericin B (liposomal))	Possible	30	M/60	Minocin Cap 50mg (Minocycline)	Probable
		31		M/71	Tegretol Tab 200mg (Oxcarbazepine)	Probable	
6	F/39	Tramadol Inj 50mg/1ml (Tramadol)	Probable	32	F/47	Rino-Ebastel Cap (Ebastine, pseudoephedrine)	Probable
7	M/61	Diflucan Cap 50mg (Fluconazole)	Probable	33	M/27	Duricef Cap 500mg (Cefadroxil)	Possible
8	F/54	Rifampin Tab 450mg (Rifampin)	Possible	34	F/72	Mypol Cap (Codeine, ibuprofen, acetaminophen)	Probable
9	F/42	Salazopyrin EN Tab 500mg (Sulfasalazine)	Possible			Sensival Tab 10mg (Nortriptyline)	
10	F/61	Lodine Cap 200mg (Etidolac)	Possible	35	F/63	Tegretol Tab 200mg (Carbamazepine)	Probable
11	F/40	Amikin Inj 250mg/2ml (Amikacin)	Possible	36	F/57	Solucam Inj 20mg/mL (Piroxicam)	Probable
12	M/51	Zyloric Tab 100mg (Allopurinol)	Possible	37	F/29	Acepain Tab 100mg (Aceclofenac)	Possible
13	M/72	Encover Sol 400ml	Probable			Amoxicillin Cap 500mg 중근당 (Amoxicillin)	
14	F/55	Colchine Tab 0.6mg (Colchicine)	Possible			Oxiklorin Tab (Hydroxychloroquine)	
15	F/30	Cefotaxime Inj 2g (Cefotaxime)	Possible	38	M/80	VANCOCIN C.P Inj 1g (Vancomycin)	Possible
16	F/10	Keppra Soln 100mg/ml (Levetiracetam)	Probable	39	M/37	Atorva Tab 10mg (Atorvastatin)	Possible
17	M/68	Cefecin Tab 500mg (Cefetamet)	Possible	40	F/63	Crestor Tab 10mg (Rosuvastatin)	Possible
18	F/51	FREENECK CAP (Carbinoxamine, dextromethorphan, methylephedrine, noscapine, guaiaacolsulfonate)	Probable	41	F/21	감기약 (Acetaminophen, pseudoephedrine, chlorpheniramine, dextromethorphan, guaifenesin, riboflavin, thiamine, ascorbic acid, anhydrous caffeine)	Possible
		42		M/28	Cefotaxime Inj 1g (Cefotaxime)	Possible	
19	M/22	Zyloric Tab 100mg (Allopurinol)	Possible	43	M/55	Zoloft Tab 50mg (Sertraline)	Possible
20	M/52	이오파미도 (Iopamidol)	Possible	44	M/55	Trittico Tab 50mg (Trazodone)	Possible
21	M/46	Influenza Vacc (0.5ml)	Probable	45	M/55	Meropen Inj 500mg (Meropenem)	Possible
22	M/38	Cefaclor (Cefaclor)	Possible	46	M/36	Cycin Inj 400mg/200ml (Ciprofloxacin)	Probable
23	F/78	Durogesic Patch (12mcg/hr) (Fentanyl)	Possible	47	F/34	Antiroid Tab 50mg (Propylthiouracil)	Probable
24	M/8	Orfil Syr (Valproate)	Possible	48	M/76	VANCOCIN C.P Inj 1g (Vancomycin)	Possible



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2012. 07. 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 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원에 의해 발행되었습니다.