

특집

## 약인성 위장관 손상 (Drug induced gastrointestinal tract injury)



...국내 의약품 안전성 정보...  
사용상의 유의사항 변경

### ● '니메솔리드' 함유 제제

유럽 의약품청(EMA)에서 소염진통제 '니메솔리드' 함유 제제에 대하여 '간독성 위험 증가'로 '골관절염' 적응증을 삭제하는 등의 조치를 취함에 따라, 식약청에서는 국외 조치 현황 및 국내 품목허가(신고) 보유업체에서 제출한 안전성·유효성 입증자료 검토결과 등을 토대로 '니메솔리드' 함유 제제에 대하여 변경지시안을 마련하였다.

'간독성 위험 증가'를 사유로 '골관절염' 적응증이 삭제되었고, 2차 치료 목적으로만 사용해야 하며, 환자 개개인의 전반적인 위험성 평가에 근거하여 처방해야 한다. 또한 소화기계 유해반응인 위장관 출혈, 십이지장 궤양 및 천공, 위궤양 및 천공의 발현빈도가 '매우 드물게'에서 '때때로'로, 간독성 관련 이상반응인 '간효소 증가'가 '13)기타' 항에서 '5)간장' 항으로 이동하였다.

-KFDA, 10 / OCT / 2012-

### ● '이오핵솔' 함유 제제

국내 유해사례 보고자료(1989-2010년)를 검토 분석한 결과, 다른 의약품에서 발생한 유해사례보다 통계적으로 유의하게 '혈관부종', '발성장애'가 많이 보고되었고, 이에 '사용상 주의사항'에 추가되었다. 다만, 이것이 해당성분과 위의 유해사례 간의 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

-KFDA, 18 / OCT / 2012-

...해외 의약품 안전성 정보...

### ● Pradaxa®의 중대한 출혈위험 검토중

미국 FDA는 Anticoagulants (blood thinners) dabigatran (Pradaxa®)과 warfarin의 심각한 출혈 위험에 대한 정보를 평가하였다. Pradaxa®의 허가이후 FDA는 대규모 시판후 조사를 통해 출혈을 보고받았다. FDA는 능동적 감시 시스템인 Mini-Sentinel의 보편적용 및 행정데이터를 이용하여, 처음 Pradaxa®를 투여한 환자에서의 위장관계 및 두개내 출혈 발생율을 warfarin과 비교하였다. Pradaxa®의 승인을 위해 시행된 대규모 임상시험에서와 같이, Pradaxa®의 신규 투여와 관련된 출혈 발생율은 warfarin에 비해 높지 않았다. 현재 FDA는 다각적인 데이터 평가를 통해 안전성을 검토 중이다.

-FDA, 02 / NOV / 2012-

## 10월 우수 보고자

2012년 10월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **가정의학과 박수정, 정신건강의학과 권윤영 전공의, 내과 이길호 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **동수원병원의 이경희 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

## 아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 약인성 위장관 손상 2~3면
- 의약품안전원, 안전성정보 생산 알고리즘 국제인증 4면



**한국의약품안전관리원**  
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

## 만화로 보는 ADR

**명탐정 제 1화 범인은 아주 가까이에 있다!**  
비스테로이드성 진통소염제  
그는 혈관부종, 가려움, 호흡곤란, 어나필락시안 반응을 일으키는 하면, 재범율도 높다. 또한...

**위에서!!**  
진통제 먹고 속이 더부룩~ 위궤양  
위궤양? 무라 표현할 방법이 없네.  
위장출혈 만화가 그려서!

**신장에서!!**  
전해질이상, 부종, 고열압에서 급성신부전, 신중후군까지...  
회색으로 그리면 아마도일까? 공처럼공처럼  
급성신부전을 어떻게 그려야 할지... 미대를 다사다가야 하나...

**간에서!!**  
간효소 수치 상승  
최중합니다. 만약을 글로 배웠습니다.  
니메솔리드는 간독성증가를 사유로 골관절염 적응증이 삭제되었다.

**범인은 가까운 곳에 있다.**  
그리고 범행현장에 항상 다시 나타난다.  
우린 그걸 막는 것이 숙제 강강 수월래~  
노래로 연결하자!

※ ADR : Adverse Drug Reaction

## 약인성 위장관 손상 (Drug induced gastrointestinal tract injury)

서울성모병원 소화기내과 임철현

약인성 위장관 손상이 점차 증가하고 있으나 이에 대한 인식은 부족한 상태다. 상당수의 약인성 위장관 손상을 기질적 질환의 증상으로 오인하여 여러 가지 진단적 검사를 시행하는 경우가 많다. 약인성 손상의 결과는 경미한 사례부터 치명적인 사례까지 상당히 다양하고 넓은 범위로 나타난다. 위장관 증상을 일으키는 주요 약제로는 중추신경계 약제, 호르몬제, 심혈관 약제, 항생제 및 항암제 등이 있다. 위장관 부작용의 증상으로 뚜렷한 병리 소견이 없이 구역, 구토, 소화불량, 복통, 설사 및 변비 등이 생길 수 있다. 이러한 증상들은 일반적으로 일시적이고 약제 부작용으로 확인되어 약을 중단할 경우 즉시 호전된다. 그러나 널리 사용하고 있는 몇몇 약제들은 심각하고 오랜 기간 지속되는 점막 손상, 협착 및 위막성 대장염과 같은 부작용을 일으키기도 한다. 약인성 위장관 손상의 가능성에 대한 적절한 인식은 이러한 부작용의 인지와 환자의 치료에 도움을 줄 것이다.

### 식도

#### 약제 유발 식도염

일반적으로 정제 또는 캡슐 형태의 약제는 식도를 빠르게 통과하고 위 또는 하부 장관에서 그 내용물을 방출하여 효과를 나타낸다. 종종 정제나 캡슐 형태의 약제가 식도에 머무른 상태에서 용해 및 방출이 되는 경우 직접적인 점막 손상을 일으킨다. 중요한 경고 증상은 약제 복용 후 발생하는 가슴 또는 어깨 통증이다. 약제 유발 식도 손상의 주요 위험 인자로 연하 곤란을 일으키는 신경학적 문제, 식도 운동 질환, 식도염, 식도 협착 등의 질환과 약을 복용할 때 충분한 물을 섭취하지 않는 것이다. 그러나 대부분의 약제 유발 식도염은 기저 질환이 없는 사람에서 발생한다. 해부학적으로 식도의 내강이 좁아지는 기관 분지부와 하부 식도는 약제 유발 식도염이 잘 발생하는 부위다. 약제 유발 식도염을 일으키는 주요 약제로 Aspirin, doxycycline, tetracycline, potassium chloride, bisphosphonate, NSAIDs(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs), vitamin C, quinidine, ferrous sulfate, theophylline, captopril 등이 있다(Table 1). 연하 곤란, 연하통 또는 흉통이 있는 환자에서 내시경 검사를 시행하여 식도 손상을 확인해야 한다. 정제보다 캡슐 형태의 약제가 식도에 걸리기 쉽다. 약제 유발 식도염의 예방을 위해서는 약제를 복용하기 전에 몇 모금의 물로 목구멍을 부드럽게 만든 후 상체를 세우거나 앉은 자세에서 충분한 양의 물과 함께 정제 또는 캡슐 형태의 약제를 복용해야 하며 약제복용 후 바로 눕지 않도록 한다(Table 2).

#### 위식도 역류질환

위-식도 경계부의 하부 식도 괄약근은 연하와 관련하여 이완하여 음식물이 통과하도록 하고 평상시에는 일정한 압력을 유지하여 위 내용물이 식도로 역류하는 것을 방지한다. Theophylline, morphine, diazepam, sildenafil, calcium channel blockers, ethanol, nitrates, progesterone, cholinergic agonists, tricyclic antidepressants 등의 약제는 하부 식도 괄약근을 이완시켜 역류를 일으킬 수 있다. 약제를 복용중인 환자가 가슴 쓰림 또는 산 역류 등의 증상이 있는 경우 처방 약제를 검토하고 내시경 검사를 고려할 수 있다. 약제가 위식도 역류질환 증상을 악화시킬 수 있으나 약제를 중단 하기보다는 위식도 역류질환에 대한 표준 치료를 시행하도록 한다.

### 위

섭취한 음식은 수 분에서 수 시간까지 위 안에 머무르기 때문에 위는 약제 유발 손상에 취약한 기관이다. NSAIDs와 COX-2 inhibitor는 위 점막 손상을 일으키는 주요 약제이다.

#### NSAIDs 유발 위 점막 손상

NSAIDs에 의한 위 십이지장 점막 손상은 직접적인 점막 상피 세포 손상, 점막 장벽 부전, 위장의 프로스타글란딘 생성 억제, 위장 점막 혈류 감소에 의한 조직 손상 회복 방해 등의 다양한 기전에 의해 발생한다. 위산은 손상의 복구 과정을 방해하고 지혈 과정을 간섭한다. 또한 점막 방어와 복구에 중요한 성장 인자들을 비활성화하여 NSAIDs에 의한 궤양과 출혈을 유발한다. NSAIDs를 복용하는 환자의 10 ~ 60%는 복통, 가슴 쓰림, 팽만감, 소화 불량과 같은 위장관 합병증을 겪게 된다. NSAIDs를 복용하는 환자는 복용하지 않는 경우에 비해 20 ~ 30배의 소화성 궤양 발생률을 보인다. 약물 복용자의 15%와 10%에서 위궤양과 십이지장 궤양이 발생하는데 대부분 증상이 없다. NSAIDs의 복용은 소화성 궤양에 의한 출혈 위험성을 3배 이상 증가시키고, 소화성 궤양에 의한 천공은 그 발생 빈도가 낮지만 위험성이 6-7배 증가한다. NSAIDs에 의한 위장관 합병증의 위험 인자로는 65세 이상 고령, 많은 약제를 복용하는 경우, 심장 질환과 같은 동반 질환, 약제 사용 첫 달, 소화성 궤양의 과거력, 고용량의 NSAIDs 사용, 2가지 이상의 NSAIDs 복합 사용, 항응고제 또는 corticosteroid 동시 복용 및 Helicobacter pylori 감염 등이 있다(Table 3).

NSAIDs에 의한 소화기 합병증을 예방하기 위한 가장 좋은 방법은 약물을 사용하지 않는 것이다. 그러나 실제 임상에서는 허혈성 심장 질환과 같이 상기 약물의 사용이 생명 연장에 도움이 되거나 NSAIDs의 사용 이외에는 적절한 치료법이 없는 경우가 있으며 임상적으로 소화성 궤양과 그 합병증을 가장 많이 유발하는 약물은 아스피린이다.

NSAIDs 유발 위 점막 손상은 임상적 상황에 따라 치료 및 예방 조치를 시행한다. 소화 불량 증상이 있는 경우 경험적인 histamine-2 receptor

antagonist 또는 PPI(Proton pump inhibitor)를 투여하며 내시경 검사를 고려할 수 있다. 소화성 궤양의 병력이 있는 환자에서 *Helicobacter pylori* 감염이 있는 경우 제균치료를 시행한다. 활동성 소화성 궤양이 있는 경우 PPI를 투여하고 NSAIDs를 중단할 수 없는 경우 합병증에 대한 면밀한 관찰이 필요하다. 예방적 요법으로는 NSAIDs와 함께 misoprostol 또는 PPI를 투여한다. COX-2 inhibitor를 사용할 수 있으나 이와 관련한 심혈관 위험을 고려해야 한다(Table 4).

## 소장

### NSAIDs 유발 소장병증

약제 유발 소장 손상을 일으키는 주요 약제는 NSAIDs다. 약제 유발 소장 궤양은 장기간 NSAIDs를 복용하는 환자에서 많이 발생한다. 캡슐 내시경은 NSAIDs 유발 소장 손상의 진단에 매우 유용하며 약물 복용자의 70%에서 소장 병소를 진단할 수 있다. NSAIDs 유발 소장 손상의 기전은 정확히 밝혀지지는 않았으나 NSAIDs의 COX 억제에 의한 직접적인 장관 세포 손상으로 장투과성이 증가하여 장내의 쓸개즙, 음식, 세균, 효소와 같은 각종 물질에 의한 손상이 발생하고, 과다증식된 장내세균의 침범에 따른 염증 발생으로 설명할 수 있다. 또한 NSAIDs가 창자 간 순환을 통해 장관에 약물이 계속 노출되어 손상이 발생한다.

지속적으로 NSAIDs를 투여 받는 환자의 70% 이상에서 출혈로 인한 철 결핍빈혈 및 단백소실을 동반한 장의 염증이 발생하게 되며 저알부민혈증이 나타난다. 또한 만성 궤양이 발생하는 경우에는 섬유증과 가로막 형태의 협착을 유발하여 소장궤양의 약 17%에서 장관의 내강 폐쇄가 발생한다. 이외에도 염증성 장질환의 증상 악화 및 장내 세균 전위를 증가시켜 심부전을 악화시킨다.

NSAIDs에 의한 소장병증을 예방하기 위하여 약물을 프로드러그(Prodrug)나 장용정(enteric-coated) 형태로 제조하는 것은 소장 손상을 억제하지 못하며 histamine-2 receptor antagonist 또는 PPI, 점막 방어제, 미소프로스톨 등도 치료 및 예방 효과가 없거나 명확히 입증되지 않았다. 소장병증의 예방 목적으로 영양소(Pharmacnutrient)와 같은 식품을 사용하는 것은 유리할 수 있으며 글루타민(glutamine)은 소장 장관 세포의 영양 상태를 개선하고, 면역계의 상태를 개선하여 면역 장벽을 강화시키고 장내 세균 전위를 억제한다. NSAIDs의 단기 투여에 의한 소장병증에 대한 효과는 임상적으로 입증되었다. Metronidazole은 혐기성 세균 감염에 사용하는 항생제로 장투과성의 변화에는 영향을 없으나 NSAIDs에 의한 장관의 염증과 혈액 손실을 감소시킨다. 이는 장내 세균에 대한 효과보다는 장관세포 내의 사립체에서 발생하는 산화적 인산화 반응의 억제에 의한 것이다.

## 대장

### NSAIDs 유발 대장병증

NSAIDs는 대장염을 유발하거나 기존의 대장 질환을 악화시킬 수 있으나 그 기전은 명확하지 않다. 가장 흔한 경우는 NSAIDs로 인한 비특이적 대장염으로 임상적 및 병리적으로 IBD(Inflammatory Bowel Disease)와의 감별이 어려울 수 있으며 혈변 및 복통, NSAIDs복용력이 있는 경우에 생각해 볼 수 있다. 대장 궤양 또한 발생할 수 있고 약물의 장기간 사용 및 궤양 발생이 반복되는 경우 소장과 마찬가지로 가로막 형태의 협착이 발생할 수 있다.

### Clostridium difficile 관련 설사 (CDAD)

항생제 치료 후 정상 성인의 대장에서는 서식하지 않는 *Clostridium difficile* 이 과도하게 증식하여 설사를 일으킬 수 있다. 주로 Fluoroquinolone, clindamycin, ampicillin, amoxicillin, cephalosporin 등이 원인이 되지만 다른 항생제들도 원인이 될 수 있다. 반복해서 항생제를 사용하는 경우 CDAD의 발생 위험성이 증가하는 것으로 보고되고 있으며 최근에는 지속적으로 발생률과 중증도가 증가하고 있다. 경도의 CDAD는 원인 항생제를 중단하고 수액 치료를 통해 호전을 기대할 수 있으나 중등도 및 중증의 경우 metronidazole 또는 vancomycin 의 투약이 필요하고 일부에서는 대장 절제술이 필요할 수 있다.

### 약제 유발 설사

광범위 항생제 중 Tetracycline, ampicillin 등은 약제 유발 설사의 흔한 원인이 될 수 있다. 정확한 기전은 알려져 있지 않으며 장내 세균총의 변화가 일부 원인이나 그 밖의 기전도 작용하는 것으로 알려져 있다. 그 밖에 항염제 및 철분, 칼륨, 칼슘염 제제들도 설사를 일으킬 수 있다.

마그네슘을 포함한 제산제도 주요한 원인 중에 하나로 이들은 장에서 흡수되지 않고 장내로 수분을 삼투작용으로 잡아당겨 설사를 유발한다(Table 5).

### 약제 유발 변비

알루미늄을 포함한 제산제 및 항콜린제, 항파킨슨제, 삼환계 항우울제, 마약류 진통제 등은 장의 운동성을 떨어뜨려 변비를 유발시킨다(Table 6). 심한 경우 장폐쇄를 유발할 수 있으므로 고령의 환자에게 사용하는 경우에는 주의를 기울여야 하겠다.

많은 약제들이 위장관 손상을 일으킬 수 있으므로 이에 대한 가능성을 숙지하여 약제 관련 위장관 손상을 예방하고 조기에 발견하여 적절한 조치를 취해야 한다. 특히 동반 질환으로 많은 약제를 사용하는 고령의 환자가 증가 추세이며 이 환자들에서 위장관 손상의 빈도가 높기 때문에 특별한 주의가 필요하다.

**TABLE 1.**  
Drug Commonly Implicated  
in Causing Pill Esophagitis

- Aspirin
- Doxycycline
- Tetracycline
- Potassium chloride
- Bisphosphonate
- NSAIDs
- Vitamin C
- Quinidine
- Ferrous Sulfate
- Theophylline
- Captopril

**TABLE 2.**  
Precautions to Prevent Pill Esophagitis

- Swallow several sips of water to lubricate the throat before taking a tablet or capsule
- Swallow tablet or capsule with at least 8 ounces of liquid
- Swallow tablets or capsules while in an upright or sitting position
- Do not lie down immediately after taking a tablet or capsule to ensure that the solid dosage forms pass through the esophagus and into the stomach
- If swallowing continues to be painful or if the tablets or capsules continue to stick in the throat the primary care physician is to be informed and an endoscopic examination may be needed

**TABLE 3.**  
Factors That Increase the Risk of Gastrointestinal Complications from NSAIDs

- Age over 65 (risk increases linearly with age)
- Polypharmacy
- Comorbid conditions especially cardiac problems
- First month of use
- Previous history of peptic ulcer disease
- High doses
- Use of more than 1 NSAID
- Concomitant use of anticoagulants or corticosteroids
- Helicobacter pylori infection

**TABLE 4.**  
Current Recommendations for the Treatment of NSAID-related Dyspepsia and Mucosal Injury

◆ Clinical Situation	◆ Recommendation
· Dyspepsia	· Empirical treatment with H2RA or PPI · Endoscopy should be considered
· Helicobacter pylori infection	· Treatment to eradicate infection only in patients with a history of peptic ulcer · "Test and treat" approach may be helpful in populations with a high prevalence
· Active gastroduodenal ulcer	
· NSAID discontinued	· Treatment with PPI
· NSAID continued	· Treatment with PPI and watch for complications
· Prophylactic therapy	· Concomitant treatment with misoprostol, PPI or use COX-2 inhibitor · Cardiovascular risk with COX-2 inhibitor remains a concern

**TABLE 5.**  
Common Causes of Drug Induced Diarrhea

- Antibiotics
- Magnesium-containing antacids
- Iron
- Laxatives (acute)
- Metformin
- Olsalazine
- Misoprostol
- Proton pump inhibitors
- Nonsteroidal anti-inflammatory agents
- Proton pump inhibitors

**TABLE 6.**  
Common Causes of Drug Induced Constipation

- Peppermint oil
- Aluminum-containing antacids
- Gaviscon
- Iron
- Laxatives (chronic use)
- Antimuscarinic drugs (atropine, tricyclic antidepressants)
- Sucralfate

**참고문헌**

1. 김정옥. 비스테로이드소염제 유발 위창자병증. 대한소화기학회지 2008;52:134-141
2. Jain V, Pitchumoni CS. Gastrointestinal side effects of prescription medications in the older adult. J Clin Gastroenterol. 2009;43:103-110.
3. Laine L, Smith R, Min K, Chen C, Dubois RW. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2006 1;24:751-767
4. Ng SC, Chan FK. NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury. Curr Opin Gastroenterol. 2010;26:611-617

## 한국의약품안전관리원, 안전성정보 생산 알고리즘 국제 인증

안전정보팀 김수진 선임연구원

한국의약품안전관리원의 안전정보팀이 개발한 안전성정보 생산 알고리즘이 2012년 10월 26~28일, 인도에서 개최된 제 7차 Asian Conference on Pharmacoepidemiology(ACPE)에서 포스터 발표로 우수상을 받았습니다.

‘Development of Safety Information Generation Algorithms Using Signal Detection for Adverse Drug Reactions’라는 제목으로 발표된 이 포스터는 국내 자발적부작용보고자료에 실마리정보 우선순위화 및 데이터마이닝 기법을 적용하고 여러 단계의 실마리정보 평가단계를 거쳐 유의미한 안전성정보를 생산하는 알고리즘(한국의약품안전관리원 실마리정보 검색 및 안전성정보 개발 알고리즘 : KIDS Sig(DM) ver. 1.0)을 소개하고 있습니다.

이번 제 7차 ACPE의 포스터 수상을 통해 의약품안전원에서 만든 알고리즘(KIDS Sig(DM) ver. 1.0)과 상기 의약품 허가사항 변경지시 결과에 대해 국제적으로 그 타당성을 검증받은 계기가 되었습니다.

이러한 알고리즘을 통하여 생산된 유의미한 안전성정보가 이미 지난 9월 19일, 의약품 허가사항에 반영되는 성과도 있었습니다. 총 3개의 성분으로 이오프로마이드는 혈관부종·청색증·혈관박출, 이오프로마이드는 혈관부종·발성장애, 세프트리아손나트륨은 클로스트리듐디피실리설사·저혈압이 허가사항에 추가되었습니다. 상기 3개 성분에 추가된 이상반응은 그동안 지역센터에서 다빈도로 보고되어 허가사항 변경의 중요한 기반이 되었습니다.

앞으로도 의약품안전원과 지역센터가 활발히 협력하면 내실있는 안전성정보의 축적과 생산에 가지적인 성과를 낼 것으로 기대됩니다. 우리나라가 의약품 안전 관리체계를 선진화하고 국제기준을 선도하는 데 기여할 수 있도록 더욱 활발한 교류협력을 기대합니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2012. 10. 31

E-mail adr@ajou.ac.kr

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

발행인 | 박해심

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

443-721 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동 산5) 아주대학교병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진욱, 전하진, 김민정, 이진아

\* 본 소식지는 2012년도 식품의약품안전청의 지원으로 발행되었습니다.