

| 특집 |

약물에 의한 폐질환 Drug-induced lung disorders

...국내 의약품 안전성 정보...
사용상의 유의사항 변경

● '고나도트로핀방출호르몬효능제' 함유 제제 허가사항 변경지시 예정

지난 2010년 5월 4일 식약청에서는 미국 FDA에서 전립선암 치료를 위해 고나도트로핀방출호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 효능제를 투약한 남성에게서 당뇨병 및 특정 심혈관계 위험이 증가하는지를 평가 중에 있다는 내용을 골자로 하는 안전성 서한을 배포한 바 있다. 이에, 2012년 11월 21일 식약청은 GnRH 효능제 함유 제제에 대해 허가사항 변경지시를 발표하고, 다음의 내용을 추가하였다.

- 남성환자에서 심근경색, 급성심장사, 뇌졸중으로의 발생위험 증가가 GnRH 작용제의 사용과 연관있음이 보고됨
- GnRH 작용제를 투여받는 환자에서 고혈당증 및 당뇨병으로의 진행 위험 증가가 보고됨 - FDA, 21/NOV/2012 -

...해외 의약품 안전성 정보...

● Zofran® (Ondansetron)

미 FDA는 의약품전문가에게 항구토제인 Zofran®(ondansetron hydrochloride) 32mg 단회 정맥투여 용법이 심각한 심장유해반응 위험을 이유로 삭제되었음을 발표하였다. Zofran®의 32mg 단회 정맥투여 용법은 항암화학요법 유발성 오심·구토의 예방 목적으로 사용되어 왔으나, 2012년 6월 29일 안전성 정보를 통해 잠재적으로 치명적인 Torsades de Pointes를 유발할 수 있는 QT 간격 연장의 위험을 이유로 용법이 삭제되었다. 항암화학요법 유발성 오심·구토의 예방을 위해서는 0.15mg/kg 용량을 4시간마다 3회 투여하는 용법이 권고되며, 경구용법 또한 유효하다. 급변의 발표에서는 정보부족으로 단회 정맥투여의 대안적인 용법은 제시되지 않았다.

- FDA, 05/DEC/2012 -

● Chantix® (Varenicline)

미 FDA는 금연 보조제 Chantix®를 투여받은 환자군에서의 위약에 대비한 대규모 메타 분석 결과를 발표하였다. 메타 분석의 결과 Chantix® 투여군에서 심혈관계 유해반응(심혈관계 관련 사망, 사망을 초래하지 않은 심장마비·뇌졸중이 포함된 결과)이 위약에 비해 더 높게 나타났다. 이러한 사례는 두 군에서 모두 흔하지 않게 발생하였으며, 위험도의 증가 또한 통계적으로 유의하지 않았다. Chantix®는 흡연에 의한 니코틴의 효과를 뇌에서 차단하는 작용을 통해 금연을 돕는 처방약품이다. 미 FDA는 2011년 6월 안전성 정보를 통해 심혈관계 위험 증가 가능성을 발표하였고, 제조업자에게 추가적인 심혈관계 안전성 평가를 위해 메타분석을 지시하였다. 메타분석의 결과 심혈관계 위험은 2011년 6월 FDA에서 발표하였던 '안전적인 심혈관계 질환자에서의 금연 임상시험'에서의 결과와 같았고, Chantix® 허가사항 상의 주의 및 경고 항에 등 메타분석의 결과가 포함되었다.

이에 의약품전문가는 흡연이 심혈관계 질환의 주 위험인자이고, Chantix®가 금연을 돕는데 효과적임을 고지하며 Chantix® 사용의 효과 대비한 위험을 고려할 것이 권고된다. Chantix®를 복용하는 환자는 흉통, 숨가쁨, 보행중 다리통증 또는 갑작스런 무력감, 저린감, 언어장애 등의 발생 또는 악화를 경험하였을 경우 의약품전문가와 상담이 요구된다.

- FDA, 13/DEC/2012 -

11월 우수 보고자

2012년 11월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **신장내과 박인휘 교수, 내과 김영건 전공의, 내과 박진수 전공의**가 우수 보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **국군수도병원의 박정선 약사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

... 내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 약물에 의한 폐질환 2~3면
- 임부금기 성분 추가공고 4면



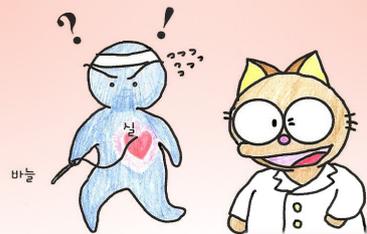
한국의약품안전관리원
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR

지역약물감시센터의 1년...



날카로운 통찰력으로 보고해주신 ADR을



미미하나마 약물의 안전한 사용, 환자안전에 위한 울타리 형성에 기여했다고 감히 생각합니다.



1년 마무리 모두 잘 하셨나요?
이 만화를 보시는 모든 분이 지역약물감시센터의 일원입니다.
내년에도 잘 부탁드립니다.

모두 "메리 글잇어봐어"도세요!

김민정(아주대병원)

※ADR : Adverse Drug Reaction

약물에 의한 폐질환 (Drug-induced lung disorders)

화순전남대학교병원 호흡기내과 오인재

서론

항암제를 비롯한 많은 약물들이 원하지 않는 여러 호흡기질환을 유발할 수 있다. 약물에 의한 폐질환의 첫 보고가 1970년대 초에 있었고 그 이후 약물에 의한 급성 및 만성 폐질환이 널리 알려지게 되었으며, 현재는 수많은 관련 약물들이 보고되고 있고 인터넷을 통해 실시간으로 공개되고 있다 (<http://www.pneumotox.com> 참조). 약물에 의한 폐질환은 진단이 쉽지가 않는데, 그 이유는 임상 증상이 비특이적이며, 기저 폐질환의 악화, 감염, 방사선에 의한 폐렴 등과 감별이 어려운 경우가 많기 때문이다. 약

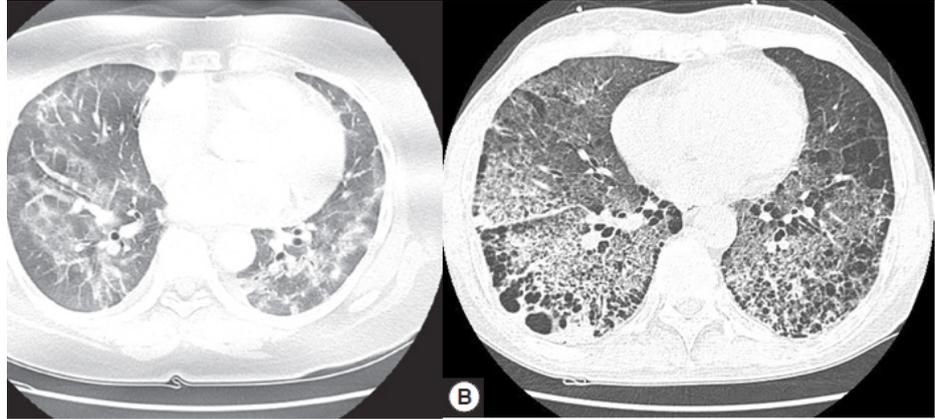


그림1. (A) Temozolomide-associated BOOP in patient with glioblastoma multiforme, (B) Erlotinib-induced interstitial pneumonitis in patient with squamous cell lung cancer and underlying idiopathic pulmonary fibrosis

물에 의한 폐질환은 조기발견이 매우 중요한데, 조기발견 되어 원인 약물의 사용을 중단하면 폐손상을 호전시킬 수 있지만, 계속 약물을 사용할 경우에는 폐질환이 진행되어 때때로 치명적일 수 있다.

약물에 의한 폐질환의 진단은 병력과 진찰소견이 매우 중요하며 단순 흉부 X선 사진, 흉부 고해상도 전산화 단층촬영(CT) 및 폐기능검사가 도움이 된다. 다른 질환, 특히 감염성 또는 종양성 질환과의 감별을 위해 침습적 검사인 기관지내시경 검사, 개흉 폐생검 등이 필요한 경우도 있다.

약물에 의한 폐손상의 기전은 직접적인 세포독성 손상, 산화손상(oxidative injury), 인지질의 세포내 침착에 의한 손상 혹은 면역학적 기전에 의한 손상 등이다. 폐손상에 의한 조직병리학적 소견에는 미만성폐포손상, 비특이적간질성폐렴, 폐쇄세기관지기질화폐렴(bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia, BOOP), 호산구폐렴 및 폐출혈 등이 있다. 본 논고에서는 항암제와 관련된 폐질환을 간략하게 다루었다.

항암제에 의한 폐질환

암 치료의 발전과 더불어 새로운 항암제의 개발은 계속되고 있다. 다수의 항암제가 암 치료에는 좋은 효과를 보이는 반면에 부작용도 함께 보이고 있다. 또한 항암제를 단독으로 사용하는 경우보다 방사선 치료 혹은 표적치료제 등의 다른 치료 방법을 병용한 경우 독성은 증가할 수 있다.

항암제를 사용한 환자의 약 5-10%에서 궁극적으로 치료와 관련된 폐질환이 발생하는 것으로 알려져 있다. 약물에 의한 폐질환은 다양하게 나타날 수 있으나 몇 가지 임상양상으로 크게 분류할 수 있다(표1).

항암제에 의한 폐독성은 조기 폐손상과 치료 후 2개월 이상 지난 후 보이는 후기 폐손상으로 구분할 수 있다. 조기 폐손상은 염증성 간질 폐렴과 폐부종의 형태로 나타난다. 염증성 간질 폐렴을 보이는 조기 폐손상의 대표적인 약물로는 methotrexate, bleomycin, procarbazine 및 carmustin(BCNU) 등이 있다. 항암제에 의한 급성 폐렴의 진단은 특별한 검사를 하는 것이 아니라 임상적으로 내릴 수 있는데, 원인으로 의심되는 약물 치료 시작 후 증상이 발현되었고, 다른 호흡기 질환 동반 가능성이 낮으며 원인 약제 중단 후 폐렴이 호전되는 것으로 진단할 수 있다.

표 1/ Clinical syndromes of pulmonary toxicity caused by antineoplastic agents

Syndromes	Description
Acute bronchoconstriction	Evidence of airflow limitation (eg, wheezing, prolonged expiratory phase, reduced FEV1)
Infusion reaction	Acute onset of symptoms/signs (eg, angioedema, flushing, itching, urticaria, arthralgias, bronchoconstriction, dyspnea, hypotension, hypoxemia, nausea, or back pain) during or shortly after infusion May be caused by mast cell/basophil activation or cytokine release in a systemic inflammatory reaction
Alveolar hemorrhage	Dyspnea, sometimes hemoptysis, diffuse radiographic opacities, hypoxemia, BAL fluid with evidence of hemorrhage
Eosinophilic pneumonia	Dyspnea, diffuse radiographic pulmonary opacities, hypoxemia, and BAL fluid eosinophilia (→20 percent eosinophils), sometimes with peripheral eosinophilia
Hypersensitivity pneumonitis	Dyspnea and radiographic pulmonary opacities developing within hours to days of treatment due to a cell-mediated (Type IV) delayed hypersensitivity reaction May be associated with pulmonary eosinophilia
Interstitial pneumonitis (includes nonspecific interstitial pneumonia, usual interstitial pneumonia, and organizing pneumonia)	Dyspnea, cough, sometimes fever, diffuse or focal radiographic opacities (eg, septal thickening, ground glass opacities, consolidation) and nonspecific BAL findings
Radiation recall lung injury	Appearance of radiographic opacities in areas of prior irradiation in response to treatment with a cytotoxic agent Often associated with cough and dyspnea
Noncardiogenic pulmonary edema	Pulmonary edema without evidence of heart failure or increase in left atrial pressure
Capillary leak syndrome	Noncardiogenic pulmonary edema associated with diffuse peripheral edema and sometimes intravascular hypovolemia
Acute lung injury/ARDS	Noncardiogenic pulmonary edema PLUS evidence of acute inflammation (eg, fever, elevated neutrophils in BAL fluid)

FEV1: forced expiratory volume in one second; BAL: bronchoalveolar lavage; ARDS: acute respiratory distress syndrome.

일반적으로 약제를 중단하면 호전되지만 증상이 심한 경우 스테로이드 요법이 필요할 수 있는데, 대개 경구 prednisone 40-60 mg/day를 사용하고 호흡부전 가능성이 있는 경우는 주사용 methylprednisolone 1 g/day의 고용량을 3일간 사용하는 pulse 요법을 쓰기도 한다. 후기 폐손상은 항암제 치료를 끝내고 2개월 이상이 지난 후 발생하는 것으로 폐섬유화증의 형태로 나타난다. 많은 항암제에 의한 폐질환이 여기에 속하며 대표적인 약물로는 bleomycin, busulfan, carmustin(BCNU), mitomycin-C 등이 있고, 이러한 폐손상은 용량 의존성을 보이는 경우가 많다. 항암제에 의한 폐섬유화의 전형적인 증상은 서서히 진행되는 호흡곤란과 마른기침이다. 흉부 X선 사진은 양폐하부에 망상 간질성 폐침윤이 있지만 초기에는 정상소견을 보인다. 폐기능 검사 소견은 제한환기장애를 보이며 폐용적과 폐확산율의 감소가 나타난다. 최근에는 흉부 고해상도 CT가 약물에 의한 폐질환의 병리학적 소견과 원인약물과의 관련성을 밝히는데 매우 유용한 검사법으로 이용되고 있다.

결론

여러 질환의 치료를 위해 사용되는 매우 유용한 약물들이 때때로 원하지 않는 다양한 형태의 임상양상과 영상소견을 보이는 폐질환을 야기할 수 있다. 약물에 의한 폐질환은 조기발견이 매우 중요하지만 증상이 비특이적인 경우가 많고 다른 질환과 감별진단이 쉽지 않은 경우가 많다. 따라서 약제에 의한 폐질환의 진단과 치료를 위해서는 병력과 세심한 진찰이 무엇보다 중요하다.

참고문헌

- 호흡기학 1st ed. 대한결핵 및 호흡기 학회, 군자출판사 2004.
- Pulmonary toxicity associated with systemic antineoplastic therapy: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. www.uptodate.com
- Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. Chest 2008;133:528-538.

임부금기 성분 추가공고

식품의약품안전청은 2012년 12월 13일 자로 20개 임부금기 성분을 다음과 같이 추가공고하였다.

- KFDA 13/DEC/2012 -

번호	성분명	제형	등급	번호	성분명	제형	등급
1	Bromazepam	경구	2등급	11	Ethyl Loflazepate	경구	2등급
2	Clotiazepam	경구	2등급	12	Mexazolam	경구	2등급
3	Etizolam	경구	2등급	13	Pinazepam	경구	2등급
4	Lorazepam	경구	2등급	14	Amoxapine	경구	2등급
5	Lorazepam	주사	2등급	15	Amitriptyline	경구	2등급
6	Chlordiazepoxide	경구	2등급	16	Clomipramine	경구	2등급
7	Clobazam	경구	2등급	17	Dothiepin	경구	2등급
8	Clorazepate	경구	2등급	18	Imipramine	경구	2등급
9	Diazepam	경구	2등급	19	Nortriptyline	경구	2등급
10	Diazepam	주사	2등급	20	Quinupramine	경구	2등급

피임약 올바른 사용 방법 안내

- 식품의약품안전청은 피임약을 올바르게 사용하기 위해 주의사항 등을 담은 ‘의약품안전사용매뉴얼-피임약의 올바른 사용방법’을 발간·배포한다고 밝혔다.
 - 국내에서 사용되는 호르몬성 피임제는 구성 성분에 따라 에스트로젠과 프로게스틴의 복합제제와 프로게스틴의 단일제제로 구분되며 둘 다 다양한 투여경로로 사용할 수 있으나 먹는 약이 가장 일반적이다.
 - ※ 에스트로젠, 프로게스틴 : 배란과 임신을 조절하는 여성호르몬
- 피임약은 그 종류에 따라 부작용이나 주의사항 등이 다르므로 개인에게 가장 알맞은 피임 방법을 선택하고 올바르게 사용하는 것이 중요하다.

경구용 복합호르몬제

- 장기적으로 매일 복용하는 호르몬제로 사용이 금기되는 질환 또는 상황인지의 여부를 철저히 사전 검사하여 피임약을 선택하는 것이 좋다.
 - 에스트로젠 유도성 유방암의 가족력이 있거나 혈전성 질환을 앓고 있는 경우 부작용 발생 위험이 증가하기 때문에 다른 피임법을 사용하도록 한다.
- 흡연을 하는 중이라면 동맥 혈전성/혈전색전성 질환 또는 뇌혈관 질환을 일으킬 위험성이 높아지기 때문에 반드시 금연하도록 한다.
 - 특히, 35세 이상의 여성에게 이런 부작용이 현저하게 나타나므로 이 연령층의 여성은 반드시 흡연을 삼가야 한다.
- 만일 복용을 잊었을 때는 1회인 경우 가능한 빨리 복용하며, 연속적으로 2회를 잊었을 경우 이를 동안 2정씩을 복용한다. 그러나 3회 이상 잊었을 경우에는 새롭게 복용을 시작하여야 한다.

경구용 단일호르몬제

- 프로게스틴이 고용량으로 함유된 긴급피임약은 어쩔 수 없는 상황에서 1회 사용하는 약으로 일반적인 피임방법을 대신하여 사용하지 않도록 한다.
 - 만일, 월경 예정일에 비정상적 출혈이 발생되거나 예정일에서 5일 이상 월경이 지연되는 경우에는 반드시 임신 여부를 확인할 수 있는 진단을 받아야 한다.
- 식약청은 개인에 알맞은 피임방법을 선택하고 피임약의 올바른 사용을 위해서는 의사와 약사의 상담 후 복용할 것을 권고하였다.
 - 자세한 내용은 온라인 의약도서관(<http://drug.kfda.go.kr>) 의약품분야서재) e-book 리스트에서 확인할 수 있다.

- KFDA 18/DEC/2012 -

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2012. 11. 30

E-mail adr@ajou.ac.kr

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

발행인 | 박해심

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

발행처 | 아주대병원 지역약물감시센터

편집인 | 이영희, 견진욱, 전하진, 김민정, 이진아

* 본 소식지는 2012년도 식품의약품안전청의 지원으로 발행되었습니다.