

| 특집 |

중증 약물피부반응 (Serious drug-induced skin reactions)

...국내 의약품 안전성 정보...

● '발프로산' 제제

최근 미국 FDA에서는 항간간제 '발프로산 제제'에 대하여 편두통 예방 목적으로 임부에게 사용하지 않도록 의료진 및 환자에게 주의를 권고하였다.

이번 조치는 발프로산 제제를 복용한 임부와 그 외 항간간제를 복용한 임부가 출산한 소아의 인지능력(IQ)를 비교한 최근 임상연구 결과에서 동 제제를 복용한 임부가 출산한 소아의 인지능력(IQ) 감소가 나타남에 따른 것으로, FDA Pregnancy Category 등급에 대하여 간질 등 다른 적응증은 기존 D등급을 유지하되, 편두통 예방 적응증은 기존 D등급에서 X등급으로 높일 예정이라고 밝혔다.

이와 관련하여 식품의약품안전처에서는 안전한 사용을 위하여 조속한 시일 내에 해당 품목의 안전성·유효성 전반에 대한 평가를 통하여 허가사항 변경 등 필요한 조치를 취할 계획이다. - MFDS, 09/MAY/2013 -

● '황산마그네슘' 50% 함유 주사제

최근 미국 FDA에서는 '황산마그네슘' 50% 함유 주사제를 임부의 조산통 억제 목적으로 장기 사용할 경우, 태내에서 이 약에 노출된 영아의 골격이상 위험 등을 이유로, 동 제제를 5~7일 이상 사용하지 않도록 의료진 및 환자에게 주의를 권고하였다.

이번 조치는 미국 유해사례보고시스템(FAERS)에 보고된 유해사례 및 역학연구 검토 결과에 따른 것으로, 미국 FDA는 조산통 치료를 위해 5~7일 이상 동 제제를 지속 투여할 경우 태아의 골격이상 및 저칼슘혈증을 초래할 수 있다는 경고를 제품 허가사항에 추가하고, 태아위험도 분류를 기존 A등급에서 D등급으로 변경할 계획이라고 밝혔다.

또한, 미국 FDA는 조산통 억제를 위한 이 약의 사용은 미국 내에서 허가된 적응증이 아님을 밝히고 이러한 허가초과 사용의 안전성과 유효성은 확립되지 않았음을 강조하였다.

이와 관련하여 식품의약품안전처에서는 이 약의 안전한 사용을 위하여 국내에 허가된 효능·효과 범위에 내에서 사용할 것을 당부하였다. - MFDS, 05/JUN/2013 -

...해외 의약품 안전성 정보...

● 'Zolpidem' 함유 제제

미국 FDA에서는 2013년 1월, 불면증 치료에 널리 사용되는 zolpidem의 취침용량이 일부 환자들에게 있어 다음날 아침 이후 운전과 같은 주의를 요하는 작업에 영향을 줄 수 있을 만큼 높다는 자료를 근거로 낮출 것을 권고한 바 있다. 불면증에 사용되는 모든 약제의 경우 다음날 아침 운전 등의 작업에 영향을 줄 수 있으며, 약제 사용 후 익일 아침 환자가 충분히 깨어있다 인지하더라도, 주의력의 장애를 경험할 수 있다. 이에 FDA는 의약전문가에게 Zolpidem을 사용하는 환자를 대상으로 익일 아침 주의 요하는 작업 시 위험을 고지할 것을 권하였다. 이러한 위험은 Zolpidem 서방형 제제(extended-release forms)에서 더 높으며, 여성의 경우 zolpidem의 제거 속도가 남성보다 느리기 때문에 더 민감하게 나타날 수 있다.

이를 근거로 5월 14일, FDA는 zolpidem 제제에 대한 권장용량을 변경하였다. 또한 서방형 Zolpidem 제제 복용 시 익일 운전이나 주의를 요하는 작업에 영향을 줄 수 있으므로 이러한 작업을 삼갈 것을 경고하였으며, 이는 해당 약제 허가사항의 '주의 및 경고' 항에 추가되었다. 속방형 zolpidem 제제의 초회권장용량은 여성 5mg, 남성 5~10mg이고, 서방형의 경우 여성 6.25mg, 남성 6.25~12.5mg이다. 만약 저용량에서 효과가 없다면, 용량을 속방형 10mg, 서방형 12.5mg로 증량해볼 수 있다. 그러나 다음 날 운전 등의 작업 시 위험을 높일 수 있으므로, 주의를 요한다. - FDA, 14/MAY/2013 -

아주대병원 지역약물감시센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- 중증 약물피부반응 2~3면
- 어린이를 위한 의약품 안전사용 포스터 배포 4면



한국의약품안전관리원
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

만화로 보는 ADR



※ADR : Adverse Drug Reaction

중증 약물피부반응 (Serious drug-induced skin reactions)

충북대학교병원, 충북지역의약품안전센터

약물피부반응(Drug-induced skin reaction)은 약물발진(drug eruption)이라고도 하며, 약물에 의한 가장 흔한 유해반응으로 입원 환자의 2-3%에서 발생하는 것으로 알려졌다. 항간질제, NSAIDs, 항생제 등은 다른 약물들에 비해 더욱 빈번하게 약물발진을 일으킨다.

약물피부반응의 일부는 중증으로 나타나며 때로는 생명을 위협할 수 있다. 이러한 중증 약물피부반응으로는 스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome; SJS)과 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis; TEN)가 잘 알려져 있지만, 이 밖에도 전신수포고정약진(generalized bullous fixed drug eruption; GBFDE), 급성전신피진농포증(acute generalized exanthematous pustulosis; AGEP), DRESS(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군 등이 있다. 이들은 임상 증상과 예후, 원인과 치료가 서로 다르므로 신속하고 정확한 진단이 매우 중요하며, 원인으로 추정되는 약물의 투약을 가능한 빨리 중단해야 한다. 세계보건기구(WHO)에 의하면, 중증 약물피부반응은 입원 환자의 약 0.1%에서 발생하는 것으로 추정되고 있다.

스티븐스-존슨증후군(SJS) / 독성표피괴사용해(TEN)

피부박탈이 체표면적의 10% 이하인 경우 SJS, 10~30%인 경우 SJS/TEN 중복, 30% 이상이면 TEN이라 한다. 발생 빈도는 TEN이 연간 0.4~1.2/백만명, SJS는 1~6/백만명 정도이며, 약물이 전체 발생 원인의 70~75%를 차지한다. HLA 대립유전자 등과 관련된 유전적 소인이 관련된 것으로 추정된다.

처음에는 발진이 얼굴, 상체, 팔 등에 좌우대칭적으로 나타나지만 빠른 속도로 다른 신체 부위로 확대되고, 점막 침범이 85% 정도에서 나타나 구강, 안구, 비강, 생식기 등에 출혈성 미란이 발생한다. 전신적 소견으로 간 효소의 가벼운 상승과 창자, 폐 등의 손상이 있을 수 있다. 치사율은 SJS는 약 10%, TEN은 30% 이상에 이르는데, 주요 사망 원인은 패혈증이나 폐 손상이다. 치료 후 점막 협착 등으로 인한 장기적인 후유증으로 고통을 받을 수 있다.

SJS/TEN 유발 위험이 가장 높은 약제로는 allopurinol, carbamazepine, cotrimoxazole을 비롯한 sulfonamide 항생제, sulfasalazine, lamotrigine, nevirapine, oxycam계 NSAIDs(meloxicam 등), phenobarbital, phenytoin 등이 있으며, 이보다 위험성이 낮은 약물로 cephalosporins, macrolides, quinolones, tetracyclines 등의 항생제와 아세트산계 NSAIDs(diclofenac 등)가 있다. 이에 반해 베타 차단제, ACE 억제제, 칼슘통로 차단제, thiazide 이뇨제, sulfonyleurea 항당뇨병제, 인슐린, 프로피온산계 NSAIDs, valproic acid 등은 위험이 거의 없는 것으로 알려졌다.

전신수포고정약진(GBFDE)

고정약진(Fixed drug eruption)이 전신적으로 나타나는 경우로, SJS/TEN과 구별이 쉽지 않은 경우도 있으나, 온전한 피부 부위가 많고, 발열이나 통증이 없어 환자의 건강 상태는 양호한 편이다. 대부분 환자가 이전에 고정약진의 경험이 있다. 예후는 SJS/TEN보다 훨씬 좋지만, 재발이 계속 되면 점점 더 넓은 범위를 침범하여 심각한 상태가 될 수도 있다.

급성전신피진농포증(AGEP)

급성적으로 전신적인 홍반과 농포(Pustule)가 주로 접히는 피부나 굽힘근(flexor) 부위에 나타나는 경우로, 급성 발열과 중성구증가가 동반한다. 드물지만(연간 1~5/백만명), 약물 관련성은 90% 이상이다. 농포진선(pustular psoriasis)과 감별진단이 필요하다. 대개 15일 이내에 자연 소멸된다.

DRESS 증후군 / 약물과민증후군(DIHS)

약물과민증후군[Drug(-induced) hypersensitivity syndrome; DIHS or DHS]으로도 불리며, 약물과민성(hypersensitivity)과 전신증상(systemic symptoms)이 결합된 질환의 특성을 나타내는 HSS/DRESS라는 명칭도 사용된다. 이 증후군의 발생 빈도는 SJS/TEN보다 훨씬 높아서 항간질제의 경우 약물 사용자 1,000~10,000명 당 1례 정도로 추정된다.

전형적으로 심한 발진과 림프절병증(Lymphadenopathy), 발열, 간염, 관절통, 폐침윤(pulmonary infiltrate), 간질신장염(interstitial nephritis), 혈액학적 이상 등을 나타낸다. 일반적인 피부발진과 달리 여러 장기를 침범하는 것이 특징이다. 심장, 폐, 갑상선이나 뇌에 대한 침범은 흔하지 않다. 처음 약물을 투여한 후 보통 2-6주 후에 시작되며, 얼굴 부종이 자주 동반되는 것이 특징이다. 약물을 중단해도 발진과 장기 손상이 수 주간 계속될 수 있으며 사망률은 10~20%에 이르는데, 주로 호산구침윤에 의한 간 손상이 원인이다.

원인 약물로는 항간질제(Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, lamotrigine)들과 abacavir를 비롯한 antiretroviral agents, allopurinol, captopril, dapsone, fluoxetine, metronidazole, mexiletine, minocycline, nevirapine, sulfonamides, terbinafine 등이 알려져 있다.

표. 중증 약물피부반응들의 비교

	SJS/TEN	GBFDE	AGEP	HSS/DRESS
약물투여 후 발현 시간	1-3주	약 1주	수 일	2-6주
지속 기간	1-3주	1-2주	약 1주	수 주
발열/권태감	+++	(+)	+++	+++
얼굴 부종	-	-	++	+++
농포(pustule)	-	-	+++	+
물집(blister)	+++	+++	+	+
점막 침범	+++ (85%, 출혈성)	+/-	+/-	+/-
피부의 조직학적 변화	표피괴사	표피괴사	각질밑 농포	림프구 침윤
림프절 비대	-	-	+	+++
간염	++	-	++	+++
다른 기관 침범	++ (기관지괴사, 신세뇨관염)	-	+	+++ (간질폐렴, 간질신장염)
중성구 수	↓	↓	↑↑↑	(↑)
호산구 수	-	-	↑	↑↑↑

참고 문헌

1. Lee A & Thomson J. Drug-induced skin reactions. Adverse Drug Reactions, 2nd Ed. Pharmaceutical Press:125~56 (2006)
2. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Expert Rev Clin Immunol 7(6):803-15 (2011)
3. Criado PR, Criado RFJ, Avancini JM, Santi CG, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. An Bras Dermatol 87(3):435-49 (2012)

어린이를 위한 의약품 안전사용 포스터 배포

한국의약품안전관리원 김민선 연구원

한국의약품안전관리원(이하 의약품안전원)은 식품의약품안전처(이하 식약처)와 함께 5월 5일 어린이날을 맞아 전국 초등학교와 유치원에 어린이를 위한 의약품 안전사용 포스터와 스티커, 색칠공부 놀이자료 등을 제작·배포하였다.

이번 홍보물은 어린이의 의약품 사용을 지도하는 유치원 및 초등학교 교사와 학부모들의 의약품 안전사용 인식도를 높이고 의약품 부작용 관찰 및 신고에 적극 참여하도록 하기 위해 마련하였다.

어린이들은 의약품을 스스로 복용하기보다 보호자의 지시를 따라 복용하기 때문에 보호자들이 안전사용 요령을 숙지하고 어린이들을 지도하도록 하는 교육, 홍보가 중요하다.

이에 따라 전국 초등학교 6,777개소와 유치원 7,121개소를 대상으로 교사와 학부모의 어린이 의약품 안전사용 점검사항을 다룬 포스터를 각 2매씩, 스티커를 각 5매씩 배포하였다. 또한 색칠공부놀이자료는 전국 유치원과 초등학교, 소아청소년과, 관련단체 등에서 교육자료로 활용할 수 있도록 파일 형태로도 제공하였다.

이번 홍보물은 누구나 활용할 수 있도록 의약품안전원 홈페이지(www.drugsafe.or.kr)의 <의약품 안전교육> → <교육 자료실> 게시판에도 공개하였다.



전국의 지역약품안전센터에서도 이 홍보자료를 적극 활용하여 어린이를 위한 의약품 안전사용 교육이 활발하게 이루어지기를 기대해 본다.

-KIDS, 30/MAY/2013-

5월 우수 보고자

2013년 5월 아주대학교병원 지역약물감시센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **호흡기내과 정윤정, 내과 최원선, 흉가나 전공의**가 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **팔달구보건소의 박정숙 간호사**가 우수보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.

Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2013. 5. 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 2013년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.