

| 특집 |

### Drug-induced blood disorders

... 해외 의약품 안전성 정보 ...

#### ● Renin-Angiotensin System(RAS) 작용 의약품 간의 병용 투여 제한

EMA에서는 '레닌-안지오텐신계(RAS)에 작용하는 서로 다른 계열의 의약품(1. ARB, 2. ACE-저해제, 3. 레닌억제제) 병용에 대한 유익성/위해성 평가 결과, 고칼륨혈증, 신장 손상, 저혈압 위험이 증가하는 것을 확인하고, 이러한 의약품들을 병용하지 않도록 권고하였다. EMA는 의약전문가에게 ARB와 ACE-억제제 병용은 권장되지 않으며, 특히 당뇨병성 신증 환자에 대한 이들 제제의 병용은 금기하도록 하였다. 또한 심부전 환자 중 다른 치료가 적절하지 않아 병용투여가 필요한 소수의 환자의 경우에는 전문의 감독 하에 신기능, 전해질, 혈압에 대해 면밀히 모니터링하도록 권고하였으며, 현재 고혈압 약을 2개 이상 복용하는 환자는 해당 의약품 성분에 대하여 담당의사 또는 약사와 상담할 것을 권고하였다.

- EMA, 23/May/2014 -

#### ● Docetaxel, 치료 후 알코올 중독 증상 유발 가능

미국 FDA는 정맥주사 항암치료제인 docetaxel이 제품 내에 ethanol을 포함하고 있어 치료 중 또는 치료 후에 환자가 알코올 중독 증상이나 취한 느낌을 경험할 수 있다고 경고하고, 이러한 위험성에 대해 주의를 주도록 모든 docetaxel 제품의 허가사항을 변경하고 있다고 밝혔다. 또한 몇몇 통증 완화제나 수면제는 docetaxel 주사제에 포함된 ethanol과 상호작용을 일으켜 중독 증상을 악화시킬 수 있다고 발표하였다. FDA는 의약 전문가들에게 알코올 섭취를 피해야 하거나 최소화해야 하는 환자들에게 docetaxel을 처방·투여하거나, 다른 약품과 병용해야 할 때 docetaxel에 포함된 알코올을 함께 고려하도록 하였다. 환자들에게는 docetaxel이 자체적으로 함유하고 있는 알코올 성분 때문에 중독 증상을 유발할 수 있다는 것을 알고 있도록 하고, docetaxel을 투여 받은 후 1-2시간 내에는 운전이나 기계 조작, 다른 위험한 활동을 피하도록 하였다. Docetaxel은 유방암, 전립선암, 위암, 두경부암, 비소세포암 치료에 쓰이는 항암치료제로 여러 형태의 docetaxel이 시판 중이다. 알코올은 약품의 활성성분을 용해하여 docetaxel이 정맥주사로 투여될 수 있도록 한다. FDA는 시판 제품의 알코올 함량이 각각 다르기 때문에 의약전문가들에게 환자들을 적절하게 모니터링 하기 위해서 제품마다 알코올 함량의 차이를 알고 있어야 한다고 발표하였다.

- FDA, 20/June/2014 -

#### 아주대병원 지역의약품안전센터 소식지

내용

- 의약품 안전성 정보 1면
- Drug-induced blood disorders 2~3면
- 지역의약품안전센터 소식 4면



#### 만화로 보는 ADR

**'임산부 약물복용 십계명' 중**  
임신이 가능한 여성은 약물 복용 전 임신여부를 확인하세요!

긴가민가 해서  
엄마 하기 어렵군..

감기약도 맘껏 못먹겠네...  
특히 3주에서 8주 사이엔 태아의 장기가 형성되므로 더 조심!

약물이 태반을 통과해서 태아에 나쁜 영향을 줄 수 있대요.  
아놔~ 엄마 뭐 잡았어요?

약물마다 임신 시 미치는 영향에 따라 카테고리기가 구분되어 있으며  
X등급은 임신중투여 금기라지요.

사용경험이 풍부한 약물을 전문가와 상의 후 최소한으로 투여해야 해요.

산모와 태아 모두를 위하여...

전하진(아주대병원)

※ADR : Adverse Drug Reaction



EMA에서는 '레닌-안지오텐신계'에 작용하는 서로 다른 계열의 의약품들을 병용하지 않도록 권고하였다. 이에 속하지 않는 것은?

- ① ARB                      ② ACE-저해제                      ③ 레닌억제제                      ④ β-blocker

\* 정답을 아시는 분은 adr@ajou.ac.kr 로 보내주세요. 추첨을 통하여 소정의 상품을 드립니다.

## Drug-induced blood disorders

경북대학교병원 알레르기내과 김수정

약물은 면역학적 또는 비면역학적 기전에 의해 혈구세포의 기능에 영향을 미치거나, 혈구세포의 생산을 억제, 혹은 파괴시킬 수 있다. 특히, 면역학적 기전에 의한 경우는 약제에 의해 유발된 항체가 혈소판감소증, 면역용혈성 빈혈 및 호중구감소증을 일으킬 수 있으며, 드물지만 조혈작용 전반을 억제시켜 재생불량성빈혈을 일으키기도 한다. 아래에서 다양한 약물 유발성 혈액질환을 각 질환별로 살펴보고자 한다.

### 약물 유발성 면역성 혈소판감소증 (Drug-induced immune thrombocytopenia)

정확한 원인은 잘 알려지지 않았지만, 혈소판이 적혈구나 호중구에 비해 더 자주 약물 유발성 면역반응의 영향을 받는 것 같다. 혈소판은 지혈 작용에 있어 중요한 역할을 담당하므로 약물 유발성 혈소판감소증 환자는 급성 중증 출혈에서부터 경증의 점성출혈(petechiae) 및 무증상을 나타내기도 하며, 각 병인기전과 원인 약제에 따라 다양한 임상양상을 보인다.

가장 중요한 치료는 원인약물을 중단하는 것이며, 대개 수일 내로 회복되어 1주일내에 혈소판 수가 정상화된다. 두개내 출혈과 폐출혈과 같은 심각한 합병증의 발생을 예방하기 위해 심한 출혈을 보이는 환자는 혈소판 수혈의 적응증이 된다. 정맥 감마 글로불린 및 혈장교환술도 드물게 시행되나 그 효과는 확립되지 않았으며, 스테로이드 치료도 확실한 효과의 증거는 없는 상태이다.

Table 1. 약물 유발성 면역성 혈소판감소증의 대표적인 병인기전 및 해당약물

Designation	Mechanism	Examples
Hapten-dependent antibody	약물(Hapten)이 혈소판 표면단백질과 공유결합을 형성하여 drug-specific 면역 반응을 유도함.	penicillin, cephalosporin? antibiotics
Quinine-type	약물과 혈소판 표면단백질이 결합된 상태에서 작용하는 antibody를 유도함.	quinine, sulfonamide antibiotics, NSAIDs
Autoantibody induction	약물이 자가혈소판에 반응하는 autoantibody를 유도함.	gold salts, procainamide
Fiban-induced thrombocytopenia	혈소판의 glycoprotein IIb/IIIa에 작용하는 약물이 항체에 반응하는 conformational change (neopeptide)를 유도함(가설)	tirofiban, eptifibatide
Drug-specific antibody	항체가 glycoprotein IIIa specific chimeric Fab fragment (murine component)를 인식하여 작용	abciximab
Immune complex	Platelet factor 4에 결합한 약물에 항체가 반응하여 immune complex를 형성하여 혈소판 파괴를 유발함.	heparin (heparin-induced thrombocytopenia)

### 약물 유발성 면역용혈성 빈혈 (Drug-induced immune hemolytic anemia)

감작된 약물에 적어도 1주일 혹은 간헐적으로는 더 오랜기간 노출된 후에 발생할 수 있으며, 무증상에서부터 심한 용혈로 인해 저산소증, 저혈압, 헤모글로빈혈증, 혈뇨 및 급성신부전의 심각한 증상을 유발할 수 있다. 전형적인 검사실 소견으로는 빈혈(anemia), 망상적혈구(reticulocyte) 증가, 빌리루빈혈증(bilirubinemia), 합토클로빈(haptoglobin) 감소, 젖산탈수소효소(lactic dehydrogenase, LDH) 수치의 증가가 나타난다. 직접 항글로불린검사(direct antiglobulin test)에서 주로 IgG에 대해 양성소견을 보이고, 보체성분에 대해서도 종종 양성으로 나타난다. 약물유발성 면역용혈성 빈혈도 혈소판감소증에서와 마찬가지로 여러 약제에 의해 다양한 기전으로 발생하며, 대체로 면역성 혈소판감소증의 기전 및 원인약물과 유사한 양상을 보인다.

원인약물을 중단하면 수일 내에 호전되며, 스테로이드 치료가 종종 사용되지만 그 효과는 불확실하다. 중증의 급성반응에서는 적혈구 수혈 및 혈액 투석이 필요할 수 있으며, 신부전은 대개 호전되는 것으로 알려져 있으나 드물게 지속되는 경우도 보고된다.

Table 2. 약물 유발성 면역용혈성 빈혈의 대표적인 기전과 약제

Mechanism	Characteristics	Examples
Hapten-dependent antibody	주로 경증의 용혈반응	penicillin, cephalosporins?
Quinine type antibody	약물과 혈소판 표면단백질이 결합된 상태에서 작용하는 antibody를 유도함.	quinine, quinidine, piperacillin, ceftriaxone, ceftizoxime, chlorpropamide, carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, probenecid
Autoantibody induction	대개 가벼운 용혈반응	$\alpha$ -methyl dopa, L-dopa, procainamide

## 약물 유발성 호중구감소증 (Drug-induced neutropenia)

항암제나 면역억제제와 같이 호중구감소증 발생이 예측되는 반응을 제외한 idiosyncratic 약물 유발성 호중구감소증의 경우, 한 해에 약 100만명당 1-10회 정도로 발생하는 것으로 보고되고 있다. 대개, 인두염, 구내염, 폐렴 혹은 패혈증 등 감염의 임상소견으로 나타나며 증상 발현 일주일 이전에 원인약물이 투약된 경우가 많다. 혈액검사에서는 호중구감소증 외 혈소판과 적혈구수치는 보통 정상소견을 보이며, 골수검사에서도 거대핵세포(megakaryocyte)나 적혈구전구세포는 정상이나 호중구전구세포가 거의 없거나 성숙정지상태를 보인다.

비면역학적 기전에 의한 경우는 단백 합성 또는 세포분열과 같은 주요 세포기능이 약제에 의해 저해되는 것으로 이해된다. 대표적인 약제로는 clozapine, phenothiazine 계열의 정신과 약제와 propylthiouracil과 같은 항갑상선 치료제 등이 있으며, 일부 propylthiouracil 사용 환자에서는 면역학적 기전으로 나타나기도 하지만 호중구를 이용한 실험실적 연구가 어려운 문제점 등으로 면역학적 기전을 증명하기가 쉽지 않다. 해당약제를 중단하고, 필요시 적절한 항생제를 사용하는 등 보존적 치료를 시행하며, 예방적 항생제의 사용은 추천되지 않는다.

Table 3. 호중구감소증/무과립구증을 일으킬 수 있는 약제

Class of drug	Examples
Analgesic/anti-inflammatory	dipyron, ibuprofen, diclofenac, indomethacin, phenylbutazone, sulfapyridine, sulfasalazine
Antibiotics	ampicillin, cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacin, methicillin, sulfamethoxazole
Anticonvulsant	carbamazepine, felbamate, mesantoin, phenytoin, valproic acid
Antihistamine	cimetidine, ranitidine
Antimalarial	amodiaquine, chloroquine, quinine
Antipsychotic/tranquillizer	chlorpromazine, clozapine, mianserin
Antithyroid	carbimazole, propylthiouracil, thiocyanate
Others	procainamide, gold salts, ticlopidine



## 약물 유발성 재생불량성 빈혈 (Drug-induced aplastic anemia)

골수 기능부전에 의한 매우 드물지만 치명적인 질환으로 골수검사에서 조혈모세포 대신 대부분이 지방세포들로 채워져 있다. 주증상은 빈혈과 연관된 쇠약감, 호중구감소증과 관련된 감염의 증상 및 혈소판감소증으로 인한 출혈 등으로 나타날 수 있으며, 대부분 서서히 증상이 발현하여 약물사용과 골수 기능부전 시점과의 연관성을 명확히 알기 어려운 경우가 많다. 의심되는 경우에는 이전에 사용하고 있던 의심 약제를 모두 중단하고 각 임상소견에 대한 적절한 치료가 필요하다. 약 2/3의 환자가 면역억제치료에 좋은 반응을 보이며, 25세 미만의 젊은 환자의 80%는 골수 이식치료를 완치가 가능하다. 그러나 노인에서 중증의 혈소판감소 및 호중구감소증을 동반한 경우에는 예후가 좋지 않다.

Table 4. 재생불량성 빈혈을 일으킬 수 있는 약제

Class of drug	Examples
Analgesic/anti-inflammatory	dipyron, felbamate, diclofenac, indomethacin, naproxen, phenylbutazone, piroxicam, sulfasalazine
Antibiotics	cephalosporins, chloramphenicol, methicillin, sulfonamides
Anticonvulsant	carbamazepine, phenytoin
Antihistamine	cimetidine, chlorpheniramine, ranitidine
Antimalarial	chloroquine, quinacrine
Antipsychotic/tranquillizer	chlorpromazine, prochlorperazine
Antithyroid	carbimazole, methimazole, propylthiouracil
Others	allopurinol, chlorpropamide, gold salts, penicillamine, tolbutamide



## 참고문헌

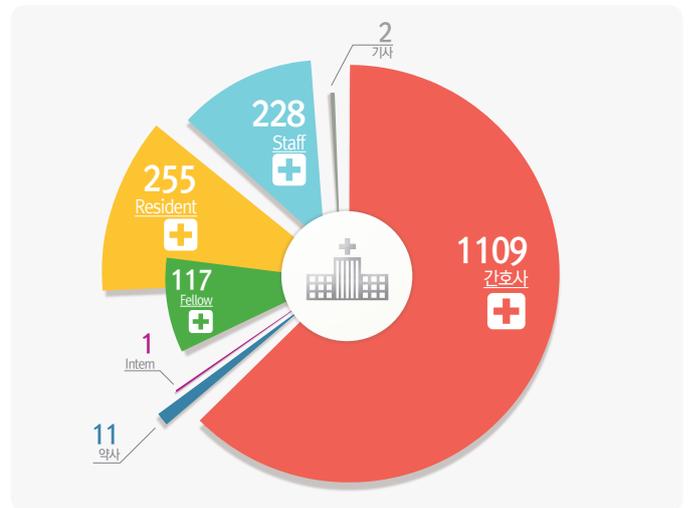
Pichler WJ (ed) Drug hypersensitivity. Basel, Karger, 2007, p306-320 / Arnold DM et al. Transfusion medicine reviews 2013(27), 137-145  
Aster RH Toxicology 2005(209), 149-153

## 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 ADR 보고자 분석 (2014. 1. 1 ~ 2014. 6. 30)

•간호부 병동별

병 동	ADR 보고(건)	병 동	ADR 보고(건)
응급실	135	9층 동	30
응급집중치료실	14	9층 서	22
2층집중치료실C	8	10층 동	4
3층집중치료실A	5	10층 서	33
CCU	9	10층 이식	2
4층 서	46	11층 동	7
분만실	5	11층 서	90
응급병동	40	12층 동	66
5층 서	47	12층 서	57
5층 집중치료실	1	13층 동	32
NCU	2	13층 서	56
6층 동	36	수술실	6
6층 서	23	심도자실	6
7층 동	69	외래간호 (소화기검사실)	11
7층 서	56	외래A파트	32
8층 동	21	외래B파트	10
8층 서	18		

•보고자 직종별



|| 지역의약품안전센터 실무자대상 워크숍 참여



아주대병원 지역의약품안전센터는 2014년 7월 8일, 서울역 KTX 대회의실에서 진행된 “2014년도 지역의약품안전센터 실무자대상 워크숍”에 참여하였다. 한국의약품안전관리원이 주최한 이번 워크숍에는 총 27개 지역센터의 실무자와 의약품안전원 담당자가 참석하였고, 의약품안전원의 각 지역센터 운영에 대한 중간점검 결과 발표를 시작으로 각 센터별 발표 및 질의응답 시간을 가졌으며, 본 센터에서는 참여연구원인 김셋별 약사가 발사르탄성분 약제의 집중모니터링 사례에 대해 발표하였다. 참석자들은 이번 실무자대상 워크숍을 통해 지역센터 간의 정보를 공유하고 의견을 나눌 수 있는 시간을 갖게 되었다.



### 6월 우수 보고자

2014년 6월 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 약물유해반응 보고자 중 가정의학과 이숙영, 치과 정태민, 내과 유은수 선생님께서 우수보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 헬로닥터의원원 원용연 선생님께서 우수 보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사 드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2014. 7. 15

E-mail adr@ajou.ac.kr

http://www.ajoumc.or.kr

발행인 | 예영민

발행처 | 아주대병원 지역의약품안전센터

443-380 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164(원천동) 아주대학교병원 지역의약품안전센터

편집인 | 이영희, 견진옥, 이주현, 전하진, 김셋별, 김세희, 진순경

\* 본 소식지는 2014년도 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원의 지원에 의해 발행되었습니다.