

| 특집 |

## Drug-induced respiratory disorders

...국내 의약품 안전성 정보...

### 아주대병원 지역의약품안전센터 소식지

내용

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

### ● 식약처, 프로포폴 허가사항에 청색증 등 유해사례 추가

최근 의약품 오남용으로 부각된 프로포폴 단일주사제 허가사항에 약물남용, 청색증, 사망 등의 유해사례가 새롭게 추가된다. 일명 우유주사로 알려진 전신마취유도제 ‘프로포폴’이 지난 25여년간(1989년부터 2013년) 국내에서 980건의 의약품 유해사례가 보고된 것으로 나타났다. 연도별로는 2006년까지 4건으로 시작되어 2007년 56건, 2008년 5건, 2009년 29건, 2010년 88건, 2011년 147건, 2012년 412건, 2013년 상반기까지 239건이었다. 보고기관별로는 지역센터가 738건, 제조(수입)업체 27건, 병원 24건, 약국 1건이었다. 성별로는 여자가 577건으로 남자 379건에 비해 198건이 많았고 성별을 알 수 없는 건수는 24건이었다. 연령대별로 보면 성인이 671건으로 대부분을 차지했으며 노인 84건, 청소년 22건, 어린이 21건 순이었다. 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례로는 정신신경계에서 약물남용, 심혈관계에서는 청색증, 기타로는 사망(약물남용으로 인한 사망의 경우를 포함한다) 등이 있다.

식약처는 ‘프로포폴’ 함유 제제에 대한 국내 의약품 유해사례 보고자료 분석·평가에 따라 허가사항 변경이 필요하다고 판단하고 허가사항 변경(안)을 마련해 의견조회를 실시, 대상품목에 대한 변경지시를 오는 16일 진행할 것이라고 밝혔으며 프로포폴 단일주사제의 약물남용, 청색증, 사망 등의 국내 유해사례가 새롭게 추가된다.

- MFDS, 16/July/2014 -

### ● “ ‘네스프 프리필드시린지 주’ 의식저하, 심장정지 일으킬 수 있다.”

한국교와하코기린의 조혈 호르몬 주사인 ‘네스프 프리필드시린지’가 식약처의 재심사 결과에 따라 허가사항이 변경되었다. 추가된 내용은 국내 시판 후 부작용 조사결과를 담고 있다. 여기에는 네스프와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 중대 유해사례로 의식저하, 심장정지를 포함하고 있다.

국내에서 4년 간 757명(만성 신부전에 의한 빈혈 환자 568명, 고형암의 화학요법에 의한 빈혈 환자 189명)에 대해 실시한 성적조사 결과, 유해사례 발현율은 10.4%(79명, 138건)이었고, 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.5%(19명, 65건)였다. 전신쇠약이 8건으로 가장 많았고, 오심, 열, 몸의 통증, 복통, 부종 등이 뒤를 이었다. 이 중 중대한 유해사례는 0.7%(5명, 5건)가 나타났고, 의식저하, 뇌졸중, 심장정지, 동맥혈착, 식욕부진이 포함됐다. 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응으로는 몸의 통증(7건), 코피(2건), 인후통, 콧물, 복부불편감, 의식저하, 상세불명의 귀감염, 한랭감, 심장정지, 불안(각 1건)이 보고되었다. 특히 의식저하와 심장정지는 중대한 유해사례로 새로 추가되었다.

한편 같은 성분의 약제에 대해서 미 FDA에서는 부정맥/심정지(Cardiac arrhythmia/Cardiac arrest)를 일으킬 수 있다는 사실을 2001년 9월에 약물 라벨을 통해 밝힌 바 있다.

- MFDS, 16/July/2014 -



**Quiz** 조혈 호르몬 주사인 이 약품은 최근 국내 시판 후 부작용 조사결과 허가사항이 변경 되었으며 특히 의식저하와 심장정지는 중대한 유해사례로 새로 추가되었다. 이 약품은?

- ① 프로포폴      ② 네스프 프리필드시린지 주      ③ 아미오다론      ④ 아자치오프린

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



한국의약품안전관리원  
Korea Institute of Drug Safety & Risk Management

### 만화로 보는 ADR

#### “제형별 약 사용법”

캡슐제  
약효야 빨리렴은~



젤라틴으로 싸인 캡슐제는 충분한 물과 함께 먹지 않으면 식도 점막에 붙어 염증이나 궤양을 일으킨다네요.

가루가 든 병에 정확한 양의 물을 부어 충분히 흔들어 먹는 제형이죠. 물을 섞은 뒤에는 냉장보관 해야하는 경우가 많고 먹기 직전에 흔들어서, 유효기간은 잘 지키는 게 중요해요.

#### 건조시럽



설하정

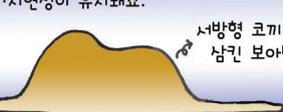


혀 밑에 넣고 녹이되 녹을 때까지 빨아먹고 복용직후 음식을 먹거나 양치질을 하면 효과가 줄어든대요.

약을 씹거나 부수지 말고 통째로 삼켜야 약효의 지속성·지연성이 유지돼요.

#### 장용성 제피정제 서방형 제제

굳잡!



서방형 코끼리를 삼킨 보아뱀

연고크림

피부연고는 두껍게 발라도 피부와 접촉하는 부분은 일정해서 효과의 차이가 없지요.

치역치덕  
다다 인신 아난개



잘 사용한 제형 하나 다제투여 안부럽다!  
전하진(아주대병원)

※ADR : Adverse Drug Reaction

## Drug-induced respiratory disorders

전남대학교병원 호흡기내과 권용수

### <증례>

72세 남자가 15일전부터 발생한 호흡곤란, 기침으로 병원에 왔다. 환자는 확장성 심근병증과 부정맥으로 인근 병원에서 4년 전부터 amiodarone (100mg/day)을 4년 동안 투약 받고 있었다. 증상 발생 후 인근 병원에서 시행한 흉부 엑스선에서 양측 폐에 미만성 간질성 음영 증강이 관찰되었고 폐렴 의심하에 항생제 (moxifloxacin) 치료 받았으나 호전 없어 전원되었다. 인근 병원에서 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 양측 폐에 간질성 음영 증강이 관찰되었고 간질성 폐질환이 의심되었다. 본원 호흡기내과에 입원 후 기관지내시경을 통한 폐포세척술과 폐생검을 하였으나 진단이 되지 않아 비디오 흉강경을 통한 폐조직 검사를 시행하였고 간질성 염증 및 섬유화와 폐포내 대식세포 무리 및 곳곳에 임파구의 침윤과 organizing pneumonia 형태가 관찰되었다. 감염과 종양, 자가면역성 질환 등의 증거가 없고 amiodarone의 장기간 투약력과 조직검사 결과를 바탕으로 amiodarone에 의한 폐독성으로 진단하고 amiodarone을 중단 후 스테로이드 3개월째 투약 중이고 증상의 호전을 보이고 있다.

폐는 넓은 접촉면을 가지고 있어 여러 독성물질에 의한 손상이 가능한 장기이다. 약물 또한 폐에서 다양한 반응을 일으킬 수 있고 380종 이상의 약물이 폐손상을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다 (Table 1)<sup>1</sup>. Amiodarone에 의한 독성은 광 과민성, 간 기능이상, 갑상선 기능이상, 각막 침착, 피부 변색, 골수억제 등이다. 폐독성은 치명적인 부작용으로 1980년 Rotmensch에 의해 처음으로 보고되었고 발생률은 정확하지 않으나 대략 5% 정도이다<sup>2</sup>. 폐독성은 만성간질성 폐렴, 기질화 폐렴, 급성호흡곤란증후군, 미만성폐포출혈, 고립성 결절 등으로 나타날 수 있다. 가장 흔한 만성간질성 폐렴은 점진적으로 발생하는 마른기침, 호흡곤란, 체중 감소 등의 증상이 있고 흉부 영상검사서 미만성 간질성 음영이 관찰된다<sup>3</sup>. 기질화 폐렴 형태는 만성간질성 폐렴보다 증상발현이 빠르고 흉부영상소견에서 patchy alveolar opacities가 관찰될 수 있다<sup>4</sup>. 급성호흡곤란증후군은 드물지만 가장 치명적인 형태이고 diffuse alveolar damage 형태로 나타난다<sup>5</sup>. 미만성폐포출혈 또한 드물게 발생하고 주로 투약 수일 또는 수개월 내에 발생할 수 있고 갑작스런 호흡곤란, 기침, 객혈로 나타난다<sup>6</sup>. 폐독성은 고령, 남성, 치료 전 흉부 방사선상 이상소견이 있거나 폐기능이 떨어져 있을 경우, 과거력상 만성 폐질환이 동반될 경우 그 발생위험이 높아지며, 일일 400 mg 용량으로 2개월 이상 투여 시 또는 200 mg 용량으로 2년 이상 투여 시 발생위험이 높아지고 누적 용량이 일일 용량 또는 혈중농도보다 더 중요한 위험인자로 작용한다<sup>7</sup>.

Amiodarone 유발 폐독성의 발병기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 지금까지 두 가지 가능성이 제시되고 있다. 첫째는 직접적인 세포독성 반응으로 amiodarone의 phospholipase A 억제에 의해 폐와 다른 조직에 있는 리소솜에 인지질의 축적을 야기시켜 발생하는 것이고, 둘째는 CD8 T세포 림프구 증가로 인해 간접적인 면역반응이 야기되어 발생하는 것으로 추정된다<sup>3</sup>. 조직학적 검사상 폐포와 간질에 지질을 함유한 포말 대식세포와 운상의 증관 붕입체를 지닌 type 2 폐포세포가 관찰되는 경우가 특징적이지만 이외 비특이적인 염증과 섬유화의 소견을 보이는 경우도 흔하므로 amiodarone에 의한 폐독성은 임상적, 방사선학적, 조직학적 소견을 종합하여 추정 진단하고 간질성 폐질환의 다른 원인들이 배제되고 원인 약물 중단 후 폐 병변이 호전되면 확진할 수 있다. 치료는 amiodarone 폐독성이 의심되는 경우 원인 약물을 즉시 중단하고, 호흡기 증상을 동반한 폐 손상을 보이는 환자에서는 스테로이드의 사용을 고려할 수 있으며 천천히 스테로이드를 중단한다. 스테로이드 감량 중 발생하는 재발성 폐손상이 가능하며 이는 몸에 축적된 amiodarone에 의한 것으로 추정된다<sup>8</sup>.

**Table 1.** Classification of drug-induced pulmonary diseases (Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, Fifth Edition)

<p><b>Chemotherapeutic</b></p> <p>Azathioprine Bleomycin Busulfan Chlorambucil Cyclophosphamide Etoposide Interleukin-2 Melphalan Mitomycin C Nitrosoureas Procarbazine Tumor necrosis factor Vinblastine Zinostatin Cytosine arabinoside Gemcitabine Methotrexate</p>	<p><b>Anti-inflammatory</b></p> <p>Acetylsalicylic acid Gold Interferons Leukotriene antagonists Methotrexate Nonsteroidal anti-inflammatory agents Penicillamine</p>	<p><b>Inhalant</b></p> <p>Aspirated oil Oxygen</p>
	<p><b>Analgesic</b></p> <p>Heroin Methadone Naloxone Placidyl Propoxyphene Salicylates</p>	<p><b>Intravenous</b></p> <p>Blood products Ethanolamide maolate (sodium morrhuate) Ethiodized oil (lymphangiogram)</p>
<p><b>Antibiotic</b></p> <p>Amphotericin B Nitrofurantoin Sulfasalazine</p>	<p><b>Miscellaneous</b></p> <p>Blood products Ethanolamide maolate (sodium morrhuate) Ethiodized oil (lymphangiogram)</p>	<p><b>Cardiovascular</b></p> <p>Amiodarone Angiotensin-converting enzyme inhibitors Anticoagulants <math>\beta</math>-Blockers Dipyridamole Flecainide Protamine Tocainide</p>

## 참고문헌

- Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25:479-519, vi.
- Jackevicius CA, Tom A, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Tu JV, et al. Population-level incidence and risk factors for pulmonary toxicity associated with amiodarone. *Am J Cardiol* 2011;108:705-10.
- Martin WJ, 2nd, Rosenow EC, 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). *Chest* 1988;93:1067-75.
- Valle JM, Alvarez D, Antunez J, Valdes L. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology. *Eur Respir J* 1995;8:470-1.
- Dean PJ, Groshart KD, Porterfield JG, Iansmith DH, Golden EB, Jr. Amiodarone-associated pulmonary toxicity. A clinical and pathologic study of eleven cases. *Am J Clin Pathol* 1987;87:7-13.
- Vizioli LD, Cho S. Amiodarone-associated hemoptysis. *Chest* 1994;105:305-6.
- Jessurun GA, Boersma WG, Crijs HJ. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Predisposing factors, clinical symptoms and treatment. *Drug Saf* 1998;18:339-44.
- Okayasu K, Takeda Y, Kojima J, Yoshizawa A, Kobayashi N, Sugiyama H, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk for relapse. *Intern Med* 2006;45:1303-7.

## 지역의약품안전센터 소식

### 원내 전공의 ADR 교육

아주대학교병원 지역의약품안전센터는 원내 ADR 보고 활성화를 위해, 지난 8월 5일을 시작으로 21개 진료과 전공의들을 대상으로 교육을 진행하고 있다.

약물유해반응에 대한 전반적인 내용과 ADR 보고의 필요성 및 중요성, 원내 시스템을 통한 보고방법 등을 주제로 한 이번 교육은 총 7회에 걸쳐 진행되고 있다.



### 2014년 8월 전공의 ADR 교육일정

일시	장소	대상 과	강사
8/5 일(화) PM6:00	소강당1	산부인과, 안과, 흉부외과, 외과, 마취통증의학과, 신경외과, 이비인후과, 성형외과	반가영
8/7 일(목) PM12:00	아주홀	내과, 가정의학과, 피부과	반가영
8/12 일(화) AM8:45	응급의료센터 회의실	응급의학과	예영민
8/13 일(수) PM5:00	CPR 교육장	재활의학과, 정형외과	김지혜
8/18 일(월) PM12:00	소강당2	핵의학과, 방사선종양학과, 치과, 신경과	서대홍
8/20 일(수) PM12:00	아주홀	소아청소년과	예영민
8/22 일(금) PM12:00	소강당2	비뇨기과, 정신건강의학과	김지혜



“아주대병원 지역의약품안전센터”를 **facebook** 에서도 만나볼 수 있어요!  
친구검색 → “Adrcenter Ajou” 입력!



### 7월 우수 보고자

2014년 7월 아주대학교병원 지역의약품안전센터 원내 약물유해반응 보고자 중 **가정의학과 권영훈, 내과 임은수, 내과 조현도 선생님**께서 우수 보고자로 선정되었습니다. 또한 지역 보고자 중 **강남병원 정혁준 선생님**께서 우수 보고자로 선정되었습니다. 보고에 감사드립니다.



Tel (031) 219-4039

Fax (031) 219-5685

발행일 | 2014. 8. 18

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, 김선훈, 김세희, 진순경

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