

# 의약품 부작용 피해구제 사례집



ADR relief CASE REPORTS 의약품 부작용 피해구제 사례집

식품의약품안전처 한국약품안전관리원



## 부작용 신고 · 상담 및 피해구제 신청안내

한국의약품안전관리원 ☎ 14-3330, 1644-6223, <https://www.drugsafe.or.kr>

주소 : 경기도 안양시 동안구 부림로 169번길 22 건설공제조합 안양지점 5층

의약품 부작용 피해구제 홈페이지 <https://karp.drugsafe.or.kr>



# 의약품 부작용 피해구제 사례집





의약품 부작용 피해구제 제도가 시행된지 어언 7년이 되었습니다. 피해구제 제도는, 모든 의약품은 치료 효과를 나타내는 동시에 부작용을 유발할 가능성 또한 내재하고 있어 의약품을 적정하게 사용하였음에도 불구하고 발생하는 중대한 부작용의 피해를 사회적으로 보상해주는 제도입니다. 의료진, 환자, 제약 회사, 국가기관 등 지속적인 관심 덕분에 우리나라 피해구제 제도가 꾸준히 발전하고 안정적으로 정착해 나갈 수 있는 것 같습니다.

의약품 부작용 피해구제 제도는 2014년 사망일시보상금을 시작으로 장애일시보상금, 장례비, 진료비 보상이 단계적으로 확대되어 왔으며 2019년에는 진료비 지급 범위가 비급여 비용까지 확대되면서 비로소 완전한 제도의 모습을 갖추게 되었습니다. 2020년 12월 기준으로 총 702건의 피해구제 신청이 누적 접수되었으며 매년 접수건이 지속적으로 증가하는 추세입니다.

이번 의약품 부작용 피해구제 사례집에서는 피해구제 운영 현황에 대한 최신화와 진료비 보상 확대에 따른 다양화된 사례를 추가하여 피해구제 제도에 대한 의료 전문가의 이해도를 높이고자 하였습니다. 특히 피해구제 신청 접수에 있어서 대부분은 의료진의 권고로 신청 접수가 이루어지고 있어 적시에 국민에게 본 제도의 혜택이 제공되기 위해서는 의료진의 역할이 무엇보다 중요하

할 것입니다. 피해구제 다빈도 사례 공유를 통해 드물지만 누구에게나 나타날 수 있는 부작용에 대해 의약품 안전 사용의 중요성을 환기시키고 부작용 발생 시 신속히 부작용임을 인지하고 조기에 치료할 수 있도록 하며 동일한 부작용의 재발을 예방할 수 있는 기반이 되기를 바랍니다.

이 자리를 빌어 의약품부작용 피해구제 사례집이 발간될 수 있도록 많은 관심과 도움을 주신 모든 분께 진심으로 감사드립니다. 특히 의약품 부작용 피해구제 재원마련에 힘써주시는 제약업체, 수입업체 및 관련 협회에 깊이 감사드립니다. 또한, 의약품 부작용의 인과관계 평가 등 각 전문 분야에서 아낌없는 조언을 주시는 의약품 부작용 피해구제 전문위원님들께도 깊은 감사의 뜻을 표합니다.

2021년 7월

한국의약품안전관리원장

한근영

# CONTENTS



<b>I. 의약품 부작용 피해구제 제도소개</b>	<b>07</b>		
1. 의약품 부작용 피해구제 제도 소개	08		
2. 업무처리 절차 및 사업운영 체계	14		
<b>II. 의약품 부작용 피해구제 관련 통계</b>	<b>17</b>		
1. 의약품 부작용 피해구제 접수 현황	18		
2. 의약품 부작용 피해구제 지급건 상세 분석	21		
<b>III. 의약품 부작용 피해구제 사례소개</b>	<b>27</b>		
1. 피부 · 알레르기 질환	29		
- 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해, 드레스 증후군, 아나필락시스 쇼크			
2. 간질환	63		
- 급성 간염			
		3. 내분비질환	71
		- 저나트륨혈증	
		4. 혈액학적 질환	77
		- 폐색전증, 무과립구증	
		5. 근골격계 질환	93
		- 턱 뼈 괴사증	
		6. 기타 부작용	101
		<b>IV. 의약품 부작용 재발 예방 노력</b>	<b>119</b>
		<b>V. 의약품 부작용 피해구제 FAQ</b>	<b>121</b>





# 의약품 부작용 피해구제 제도소개

1. 의약품 부작용 피해구제 제도 소개
2. 업무처리 절차 및 사업운영 체계

## 의약품 부작용 피해구제 제도 소개

### 01>>> 의약품 부작용 피해구제 제도란?

- 의약품 부작용으로 사망, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유족에게 사망일시 보상금, 장례비, 장애일시보상금 및 진료비를 지급하는 사업입니다.
- 의약품 부작용 피해구제가 시행되면서, 개인이 길고 어려운 소송 절차를 거치지 않고도 국가기관의 도움을 받아 의약품 부작용의 피해를 보상받을 수 있는 방법이 마련되었다는 점에 제도 시행의 의의가 있습니다.

### 02>>> 피해구제 보상대상

- 정상적으로 의약품이 사용되었음에도 의약품 부작용으로 인한 피해가 사망, 장애를 초래하거나, 입원 또는 입원에 준하는 중증도를 야기한 경우, 의약품 부작용 피해구제를 신청할 수 있습니다.
- 단, 제도 시행일인 2014년 12월 19일 이후 발생한 부작용 피해가 의약품 부작용 피해구제 보상 대상이며, 장애가 발생하거나 사망한 날, 해당 진료행위가 있는 날부터 5년 이내 신청하여야 합니다. 의약품 부작용 피해구제의 유형에 따른 보상금 산정 기준은 아래와 같습니다.

### 03>>> 피해구제 보상금 산정



구분	산정기준
사망일시보상금	최저임금법에 따른 최저임금의 월 환산액의 5년치
장애일시보상금	장애 등급에 따라 차등 지급 1급 : 사망일시보상금의 100% 2급 : 사망일시보상금의 75% 3급 : 사망일시보상금의 50% 4급 : 사망일시보상금의 25%
장례비	국가배상법 시행령에 따른 평균임금의 3개월치
진료비	국민건강보험법 또는 의료급여법에 따른 본인부담금액 및 비급여액 ※ 입원치료비 30만원 이상인 경우 신청 가능, 2천만원 이하의 범위에서 보상

### 04>>> 보상 제외범위

- 의약품의 적정한 사용에 따른 피해구제 보상 대상이라 하더라도, 다음 각 항목의 어느 하나에 해당하는 경우에는 피해구제 보상 제외 대상이 됩니다.
  - 암이나 그 밖의 특수질병에 사용되는 의약품으로 식약처장이 정하는 의약품인 경우(붙임, 「의약품 부작용 피해구제 지급 제외 대상 의약품의 지정, 식품의약품안전처공고 제2019-555호」참고)
  - 의약품 부작용으로 인한 질병, 장애 또는 사망이 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따른 예방접종으로 인한 피해의 경우(국가예방접종으로 인한 피해의 경우, 질병관리청 예방접종관리과로 문의)
  - 질병, 장애 또는 사망이 신청인의 고의 또는 중대한 과실로 인하여 발생한 경우
  - 질병, 장애 또는 사망이 「의료사고 및 피해구제 및 의료분쟁 조정 등에 관한 법률」에 따른 의료사고로 인한 것인 경우
  - 동일한 질병, 장애 또는 사망을 이유로 「민법」이나 그 밖의 법령에 따라 이 법의 구제급여에 상당한 금품을 이미 받은 경우
  - 전문의약품 또는 일반의약품으로 분류되지 아니하는 의약품인 경우

- 「약사법」 제34조에 따른 임상시험용 의약품인 경우
- 「약사법」 제41조에 따른 약국제제(藥局製劑) 및 의료기관 조제실 제제인 경우
- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제57조제6호에 따른 자가치료용 의약품인 경우

## 05>>> 신청방법

### – 피해구제 유형별 신청서류 목록

구분	구비서류
공통	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 피해구제급여 신청서</li> <li>• 서약서</li> <li>• 개인정보 수집 이용 등 동의서</li> <li>• 진료기록 열람 및 사본발급 동의서 및 위임장</li> <li>• 특정 의약품으로 인하여 해당 부작용이 의심될 수 있다는 의사소견서</li> <li>• 투약내역서</li> <li>• 진료기록부(경과기록지, 입퇴원 요약지 등)</li> <li>• 신청인 신분증 사본 및 통장사본 ※ 대리인 신청 시, 대리인 신분증, 위임장, 신청인의 인감증명서 필요</li> </ul>
사망일시보상금	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사망진단서</li> <li>• 가족관계증명서</li> </ul>
장례비	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 장례를 지냈음을 증명할 수 있는 서류</li> </ul>
장애일시보상금	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 장애심사용 진단서 및 소견서(장애 상태를 확인 가능해야 함)</li> </ul>
진료비	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 진료비 영수증 및 일자별 상세내역서</li> </ul>

※ 신청서류에 대한 세부사항 및 양식은 의약품 부작용 피해구제 홈페이지에서 확인(karp.drugsafe.or.kr)

## 06>>> 부작용 신고 · 상담 및 피해구제 신청안내

한국의약품안전관리원 ☎ 14-3330, 1644-6223, www.drugsafe.or.kr

주소 : 경기도 안양시 동안구 부림로 169번길 22 5층 건설공제조합 안양지점 5층

의약품 부작용 피해구제 홈페이지 karp.drugsafe.or.kr

### 붙임

### 피해구제급여 지급 제외 대상 의약품의 지정 공고 (식품의약품안전처공고 제2019-555호)

「의약품 부작용 피해구제급여 지급 제외 대상 의약품의 지정」 제2조에 따른 공고 성분은 다음과 같다. (시행일 : 2020년 1월 1일)



### 1. 암의 치료에 사용하는 성분(제2조제1항제1호 관련)

연번	성분명	연번	성분명
1	게피티닙(Gefitinib)	26	블레오마이신(Bleomycin)
2	고세렐린(Goserelin)	27	비노렐빈(Vinorelbine)
3	닐로티닙(Nilotinib)	28	비칼루타마이드(Bicalutamide)
4	다사티닙(Dasatinib)	29	빈블라스틴(Vinblastine)
5	다우노루비신(Daunorubicin)	30	빈크리스틴(Vincristine)
6	다카바진(Dacarbazine)	31	삼산화비소(Arsenic Trioxide)
7	데시타빈(Decitabine)	32	세톡시맵(Cetuximab)
8	도세탁셀(Docetaxel)	33	소라페닙(Sorafenib)
9	독소루비신(Doxorubicin)	34	수니티닙(Sunitinib)
10	독시플루리딘(Doxifluridine)	35	시스플라틴(Cisplatin)
11	라파티닙(Lapatinib)	36	시클로포스파미드(Cyclophosphamide)
12	레고라페닙(Regorafenib)	37	시타라빈(Cytarabine)
13	류프로렐린(Leuprorelin)	38	아자시티딘(Azacitidine)
14	리툭시맵(Rituximab)	39	아파티닙(Afatinib)
15	메르캅토푸린(6-Methylmercaptopurine)	40	에노시타빈(Enocitabine)
16	메토트렉세이트(Methotrexate)	41	에리불린(Eribulin)
17	멜팔란(Melphalan)	42	에베로리무스(Everolimus)
18	미토마이신씨(Mitomycin C)	43	에스트라머스틴(Estramustine)
19	미토테인(Mitotane)	44	에토포시드(Etoposide)
20	미톡산트론(Mitoxantrone)	45	에피루비신(Epirubicin)
21	베바시주맵(Bevacizumab)	46	엑시티닙(Axitinib)
22	벤다무스틴(Bendamustine)	47	엘로티닙(Erlotinib)
23	벨로테칸(Belotecan)	48	엘아스파라기나제(L-Asparaginase)
24	보르테조미브(Bortezomib)	49	오파투무맵(Ofatumumab)
25	브렌투시맵베도틴(Brentuximab Vedotin)	50	옥살리플라틴(Oxaliplatin)

연번	성분명	연번	성분명
51	이다루비신(Idarubicin)	81	피라루비신(Pirarubicin)
52	이리노테칸(Irinotecan)	82	헵타플라틴(Heptaplatin)
53	이매티닙(Imatinib)	83	템시롤리무스(Temsirolimus)
54	이브리투모맙티우세탄 (Ibritumomab Tiuxetan)	84	팔보시클립(Palbociclib)
55	이포스파마이드(Ifosfamide)	85	엘로투주맙(Elotuzumab)
56	인터페론 감마(Interferon Gamma)	86	이필리무맙(Ipilimumab)
57	인터페론 알파(Interferon Alfa)	87	렌바티닙메실산염(Lenvatinib mesilate)
58	젬시타빈(Gemcitabine)	88	레날리도마이드수화물(Lenalidomide)
59	치오테파(Triethylenethiophosphoramide)	89	포말리도마이드(Pomalidomide)
60	카바지탁셀(Cabazitaxel)	90	탈리도마이드(Thalidomide)
61	카보플라틴(Carboplatin)	91	포나티닙 염산염 (Ponatinib Hydrochloride)
62	카페시타빈(Capecitabine)	92	부설판(Busulfan)
63	크리조티닙(Crizotinib)	93	클로람부실(Chlorambucil)
64	클라드리빈(Cladribine)	94	베무라페닙(Vemurafenib)
65	클로파라빈(Clofarabine)	95	비스모데킵(Vismodegib)
66	테가푸르(Tegafur), 기메라실(gimeracil), 오테라실칼륨(oteracil potassum) 복합제	96	오비누투주맙(Obinutuzumab)
67	테모졸로미드(Temozolomide)	97	코비메티닙(Cobimetinib)
68	토포테칸(Topotecan)	98	알렉티닙(Alectinib)
69	트라벡테딘(Trabectedin)	99	아테졸리주맙(Atezolizumab)
70	트라스투주맙(Trastuzumab)	100	이브루티닙(Ibrutinib)
71	트라스투주맙엠탄신 (Trastuzumab Emtansine)	101	룩소리티닙인산염(Ruxolitinib phosphate)
72	트레티노인(Tretinoin)	102	파노비노스타트락트산염 (Panobinostat lactate)
73	파조파닙(Pazopanib)	103	트라메티닙디메틸설펡사이드 (Trametinib dimethylsulfoxide)
74	파클리탁셀(Paclitaxel)	104	세리티닙(Ceritinib)
75	퍼투주맙(Pertuzumab)	105	니볼루맙(Nivolumab)
76	페메트렉시드(Pemetrexed)	106	이노투주맙 오조가마이신 (inotuzumab ozogamicin)
77	펜도스타틴(Pentostatin)	107	베네토클락스(Venetoclax)
78	포르피머나트륨(Porfimer)	108	아비라테론(Abiraterone)
79	플루다라빈(Fludarabine)	109	카보잔티닙(Cabozantinib)
80	플루오로우라실(Fluorouracil)		

## 2. 장기 또는 골수 이식에 따른 거부반응을 예방하기 위해 사용하는 성분 (제2조제1항제2호 관련)

연번	성분명
1	미조리빈(Mizoribine)
2	미코페놀레이트(Mycophenolate)
3	바실릭시맙(Basiliximab)
4	사이클로스포린(Cyclosporin)
5	시롤리무스(Sirolimus)
6	아자티오프린(Azathioprine)
7	에베로리무스(Everolimus)
8	타크로리무스(Tacrolimus)
9	토끼 유래 항-사람 흉선 면역글로불린(Anti-human thymocyte Globulin, Rabbit)

## 3. 후천성 면역결핍증 환자를 포함한 면역장애환자 등에 사용하는 성분 (제2조제1항제3호 관련)

연번	성분명	해당 효능·효과
1	간시클로버(Ganciclovir)	후천성 면역결핍증 환자 등의 거대세포바이러스 감염질환의 예방 또는 치료
2	발간시클로버(Valganciclovir)	후천성 면역결핍증 환자 등의 거대세포바이러스 감염질환의 예방 또는 치료
3	아미오다론(Amiodarone)	다른 부정맥용제로 치료되지 않은 재발성 중증 부정맥
4	아토바쿰(Aтоваquone)	Plasmodium falciparum 말라리아의 예방 및 치료
5	토끼 유래 항-사람 흉선 면역글로불린 (Anti-human thymocyte Globulin, Rabbit)	재생불량성 빈혈
6	펜타미딘(Pentamidine)	뉴우모시스티스 카리니(Pneumocystosis carinii) 감염, 리슈마니아증(Leishmaniasis) 감염, 트리파노소마병(Trypanosomiasis) 등의 치료



## 2

# 업무처리 절차 및 사업운영 체계

## 01>>> 업무 처리 절차

지 급 절 차	주 요 내 용
신청접수	접수증 교부 및 신청서류 검토 (미비할 경우 추가보완 요청)
↓	
피해조사 및 인과관계 평가	진료기록 보유기관 등에 자료 요청, 의무기록 문헌자료, 현장조사를 통한 피해조사 및 인과관계 검토
↓	
의약품부작용 전문위원회 자문	분야별 전문가로 구성된 전문위원회에 의약품 적정 사용, 의약품과 피해와의 인과관계 등에 관한 자문
↓	
피해조사서, 감정의견서 작성 및 심의 요청	조사보고서 작성
↓	
의약품부작용 심의위원회 심의	의약품과 부작용 간의 인과관계, 피해구제 대상 여부 및 보상금액의 적정성 등 심의
↓	
심의결과 알림	심의결과(지급/미지급) 통보

## 02>>> 사업운영체계

- 주관기관: 식품의약품안전처
  - 의약품 부작용 피해구제 사업관리 및 의약품부작용 심의위원회 운영
- 운영기관: 한국의약품안전관리원
  - 의약품부작용피해구제 사업의 운영
    - \* 피해구제 신청접수, 피해조사, 인과성평가 및 보상금 지급 · 관리 등
  - 의약품 부작용 피해구제 부담금 징수 · 관리
    - \* 부담금 산정 및 납부고지서 발송, 부담금에 대한 이의신청 처리 및 환급, 부담금 관리, 재정운영위원회 구성 · 운영 등

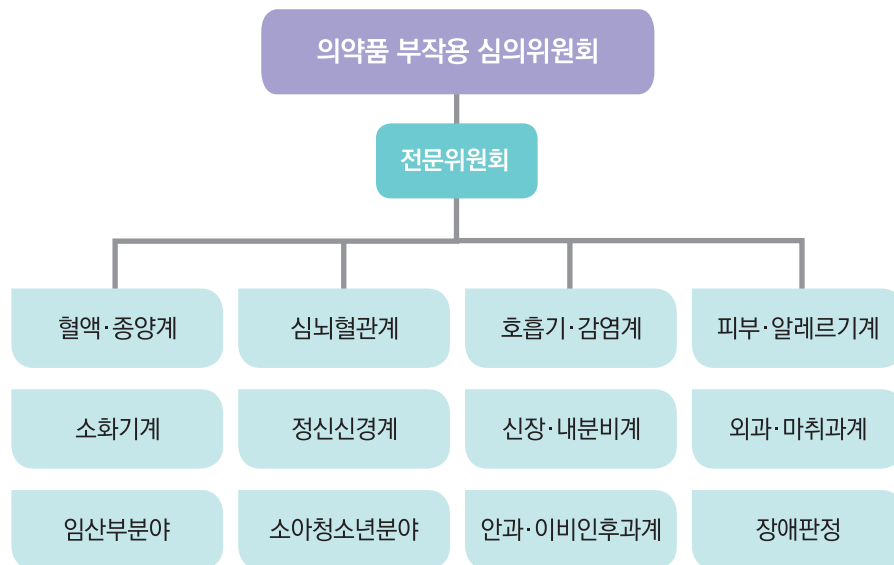
## 03>>> 피해구제 관련 위원회 소개

### - 의약품 부작용 심의위원회

- 구성: 보건의료 및 의약품 분야 전문가, 의료법 및 법의학전문가, 소비자단체 등
- 역할: 의약품 등의 부작용 · 위해 가능성의 판단에 관한 사항, 의약품 등 부작용의 인과관계 규명, 그 밖에 약화사고 등의 원인규명에 관한 사항, 피해구제급여 지급여부 결정에 관한 사항 심의
- 운영기관: 식품의약품안전처

### - 의약품 부작용 전문위원회

- 구성: 12개 분야에 대해 의약품과 관련된 학회, 단체 또는 한국의약품안전관리원장의 추천을 받은 전문가로 구성
- 역할: 의약품 적정 사용 여부, 의약품과 부작용 및 피해와의 인과관계 평가 등 심의위원회 최초 심의 및 의결을 위한 기술 자문 수행
- 운영기관: 한국의약품안전관리원



〈 의약품부작용 전문위원회 구성 〉

## II

# 의약품 부작용 피해구제 관련 통계

1. 의약품 부작용 피해구제 접수 현황
2. 의약품 부작용 피해구제 지급건 상세 분석

1

ADR relief CASE REPORTS

# 의약품 부작용 피해구제 접수 현황

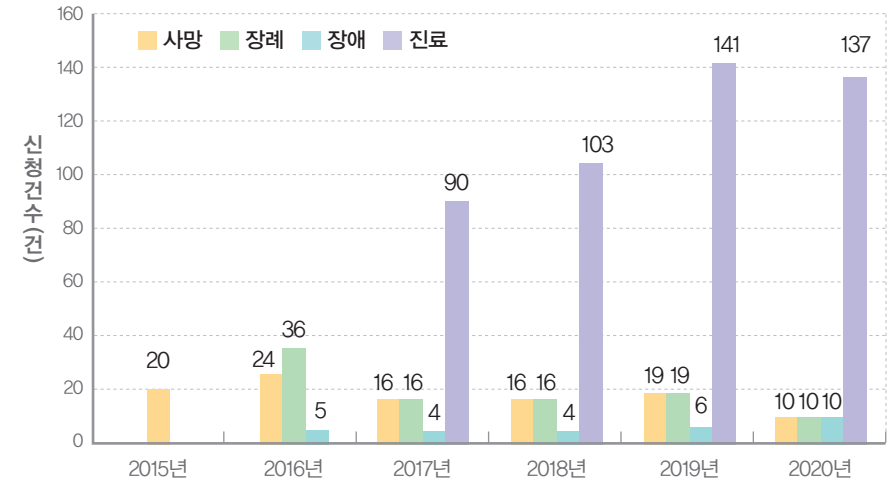
## 01>>> 피해구제 신청 현황

- 2014년 12월 19일 제도 시행 이후 의약품 부작용 피해구제 신청 건수는 꾸준히 증가하고 있음
- 2017년부터 피해구제 보상범위를 진료비까지 확대 시행함에 따라, 신청건수가 급격하게 증가하였음

– 신청 유형별로는 진료비 471건(67.1%), 사망 105건(15.0%), 장례 97건(13.8%), 장애 29건(4.1%)

(’20.12.31. 기준, 단위: 건)

구분	2015년		2016년		2017년		2018년		2019년		2020년		총 계	
	신청	(%)	신청	(%)	신청	(%)	신청	(%)	신청	(%)	신청	(%)	신청	(%)
사망	20	100.0	24	36.9	16	12.7	16	11.5	19	10.3	10	6.0	105	15.0
장례비	(미시행)	(미시행)	36	55.4	16	12.7	16	11.5	19	10.3	10	6.0	97	13.8
장애	(미시행)	(미시행)	5	7.7	4	3.2	4	2.9	6	3.2	10	6.0	29	4.1
진료비	(미시행)	(미시행)	(미시행)	(미시행)	90	71.4	103	74.1	141	76.2	137	82.0	471	67.1
총 계	20	100.0	65	100.0	126	100.0	139	100.0	185	100.0	167	100.0	702	100.0



〈 의약품 부작용 피해구제 연도별 신청 현황 〉

## 02>>> 피해구제 처리 현황

– 피해구제 심의결과 82.7% 지급 결정 (심의 완료된 607건 중 502건 지급)

유형별 지급률은 진료비 89.3% > 장례비 73.6% > 장애 72.0% > 사망 67.7% 순임

(’20.12.31. 기준, 단위: 건, %)

연도	사망		장례		장애		진료		총 계	
	지급	미지급	지급	미지급	지급	미지급	지급	미지급	지급	미지급
2015년	8	8	–	–	–	–	–	–	8	8
2016년	15	4	23	4	2	1	–	–	40	9
2017년	13	4	13	4	4	1	50	6	80	15
2018년	10	5	10	5	3	1	69	16	92	27
2019년	11	6	11	6	4	2	94	9	120	23
2020년	10	5	10	5	5	2	137	11	162	23
총 계	67 (67.7)	32 (32.3)	67 (73.6)	24 (26.4)	18 (72.0)	7 (28.0)	350 (89.3)	42 (10.7)	502 (82.7)	105 (17.3)

### 03>>> 피해구제급여 지급 현황

– 2020년도에 지급된 보상금은 총 19.7억원으로, 사망일시보상금 10.8억원(54.6%), 진료비 4.9억원(24.8%), 장애일시보상금 3.2억원(16.0%), 장례비 0.9억원(4.6%) 순으로 지급됨

(’20.12.31. 기준, 단위: 건, 억원, %)

구분	사망	건	장례	건	장애	건	진료	건	계
2015년	56	8	(미시행)	–	(미시행)	–	(미시행)	–	5.6
2016년	11.3	15	1.5	23	1.5	2	(미시행)	–	14.3
2017년	10.5	13	0.9	13	2.0	4	0.8	50	14.3
2018년	8.9	10	0.7	10	2.4	3	1.2	69	13.3
2019년	11.5	11	0.9	11	2.4	4	2.8	94	17.6
2020년	10.8	10	0.9	10	3.2	5	4.9	137	19.7
총 계	58.7 (69.3)	67	4.9 (5.8)	67	11.4 (13.5)	18	9.7 (11.5)	350	84.7 (100.0)

## 2

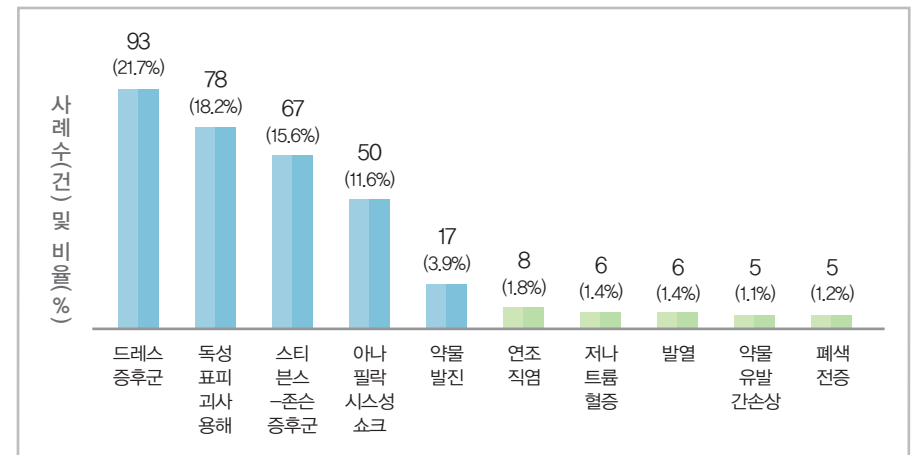
## 의약품 부작용 피해구제 지급건 상세 분석

### 01>>> 다빈도 부작용 분석

– 지급 된 100건 중 55.6건은 중증피부이상반응

전체 부작용 사례수 384건<sup>1)</sup>을 MedDRA PT (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Preferred Term) 기준으로 분석함

\* 피해구제 지급 1건에 복수 개의 원인 부작용이 있을 수 있음



〈 다빈도 부작용 〉

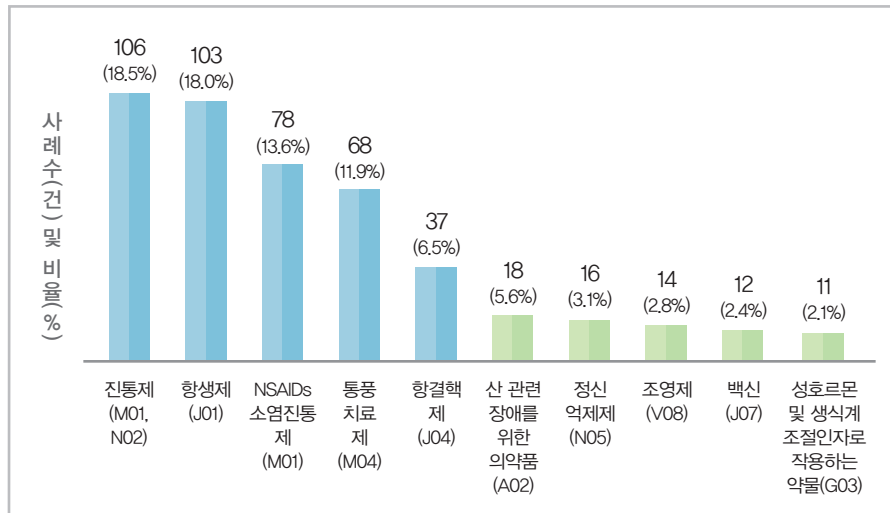
1) 최초 지급건은 ① 동일 의약품-부작용으로 사망, 장례, 장애, 진료비 등 2개 이상의 피해구제급여 신청을 하여 모두 지급된 경우 중복 제외, ② 최초 진료비로 지급된 건, ③ 최초 장애일시보상금으로 지급된 건만 포함

## 02>>> 원인 의약품 효능군별 분석<sup>1)</sup>

– 지급 된 부작용 피해의 원인 의약품 효능군 상위 5개는 진통제<sup>2)</sup>, 항생제, 항경련제, 통풍치료제, 항결핵제임

원인 부작용 현황	진통제	항생제	항경련제	통풍 치료제	항 결핵제	산 관련 장애를 위한 의약품	정신 억제제	조영제	백신	성호르몬 및 생식계 조절 인자로 작용하는 약물	기타	총계
건수	106	103	78	68	37	18	16	14	12	11	110	573
%	18.5	18.0	13.6	11.9	6.5	3.1	2.8	2.4	2.1	1.9	20.0	100.0

\* 피해구제 지급 1건에 복수 개의 원인 의약품 효능군이 있을 수 있음



〈 주요 원인 의약품 효능군별 분류 〉

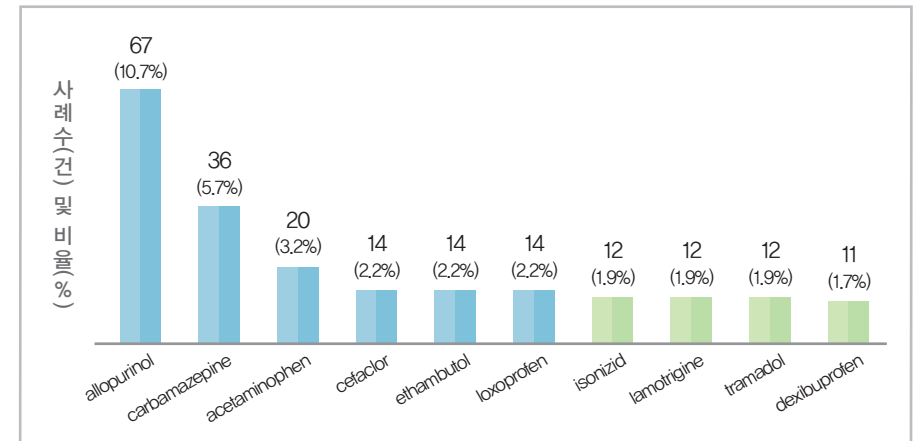
- 1) 의약품 계열은 ATC 의약품 분류 체계(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)에 따라 ATC 코드 앞 3자리(level 2, Therapeutic subgroup)로 분류하였음
- 2) ATC 의약품 분류 체계 상 비스테로이드성 소염진통제(M01) 및 기타 진통제(N02)를 진통제로 분류

## 03>>> 원인 의약품 성분별 분석

– 지급 된 부작용 피해의 원인 의약품 성분 상위 5개는 allopurinol, carbamazepine, acetaminophen, cefaclor, ethambutol임

현황		건수	%
원인의약품			
allopurinol	알로푸리놀	67	10.7
carbamazepine	카르바마제핀	36	5.7
acetaminophen	아세트아미노펜	20	3.2
cefaclor	세파클러	14	2.2
ethambutol	에탐부톨	14	2.2
loxoprofen	록소프로펜	14	2.2
isoniazid	이소니아지드	12	1.9
lamotrigine	라모트리진	12	1.9
tramadol	트라마돌	12	1.9
dexibuprofen	덱시부프로펜	11	1.8
기타		413	69.9
총계		625	100.0

\* 피해구제 지급 1건에 복수 개의 원인 의약품 성분이 있을 수 있음



〈 주요 원인 의약품 성분별 분류 〉

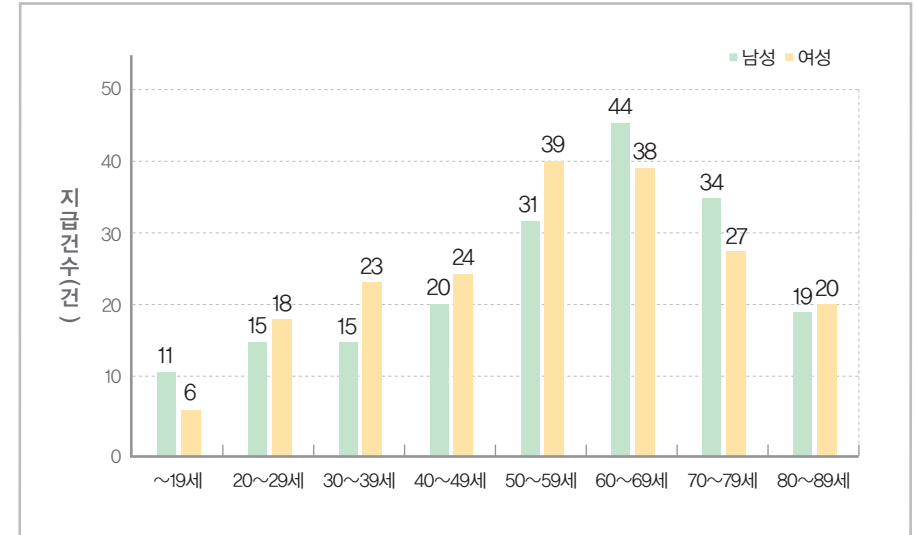
## 04>>> 연령 및 성별 분포

– 피해구제 지급 건 중 남성(189명, 49.2%)과 여성(195명, 50.8)의 비율은 유사하며, 60세 이상 고령자 비율이 47.5% 차지

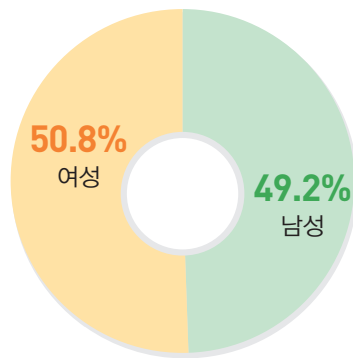
(‘15.1.1.~’20.12.31., 단위: 명)

연령 성별	0-19 세	20-29 세	30-39 세	40-49 세	50-59 세	60-69 세	70-79 세	80세 이상	총계
남성	11 (5.8%)	15 (7.9%)	15 (7.9%)	20 (10.6%)	31 (16.4%)	44 (23.3%)	34 (18.0%)	19 (10.1%)	189 (100.0%)
여성	6 (3.1%)	18 (9.2%)	23 (11.8%)	24 (12.3%)	39 (20.0%)	38 (19.5%)	27 (13.8%)	20 (10.3%)	195 (100.0%)
총 계	17 (4.4%)	33 (8.6%)	38 (9.9%)	44 (11.5%)	70 (18.2%)	82 (21.4%)	61 (15.9%)	39 (10.2%)	384 (100%)

〈 연령 및 성별 분포 〉



〈 피해구제 지급 건 연령별 현황 〉



〈 피해구제 지급 건 성별 현황 〉

3) 동일한 사례에 대하여 유형별로 접수 번호가 부여 된 경우 하나의 사례로 집계, 피해구제 지급 1건에 원인 의약품과 부작용이 복수로 있는 경우 중복 인정



# III

## 의약품 부작용 피해구제 사례소개

### 1. 피부 · 알레르기 질환

스티븐스 – 존슨 증후군,  
독성표피괴사용해,  
드레스증후군, 아나필락시스 쇼크

### 2. 간질환

급성 간염

### 3. 내분비질환

저나트륨혈증

### 4. 혈액학적 질환

폐색전증, 무과립구증

### 5. 근골격계 질환

턱 뼈 괴사증

### 6. 기타 부작용



## 피부 · 알레르기 질환

**스티븐스-존슨 증후군**  
Stevens-Johnson Syndrome, SJS

**독성표피괴사용해**  
Toxic Epidermal Necrolysis, TEN

**드레스 증후군**  
Drug Reaction with Eosinophilia and  
Systemic Symptoms, DRESS

**아나필락시스 쇼크**  
Anaphylactic shock



## 1

## 스티븐스-존슨 증후군

Stevens-Johnson Syndrome, SJS

## 독성표피괴사용해

Toxic Epidermal Necrolysis, TEN

알로푸리놀 투여 후 스티븐스-존슨 증후군 발생

카르바마제핀 투여 후 스티븐스-존슨 증후군 발생

아목시실린/클라불란산칼륨 복합제 투여 후 독성표피괴사용해 발생

부작용에 대한 임상 정보 등

알로푸리놀 투여 후  
스티븐스-존슨 증후군 발생

## 01 &gt;&gt;&gt; 경과 개요

신청인(남, 30대)은 3월 10일 오른쪽 발목 부종과 통증으로 A의원 방문하였고, 통풍(요산 검사 결과 8.4mg/dL)으로 진단되어 알로푸리놀(allopurinol) 100mg을 1일 2회 처방 받아 복용 시작하였음.

- 복용 6일째부터 손바닥에 가려움증 및 발진 증상으로 A의원을 내원하였으며, 상세불명의 피부염으로 진단되어 스테로이드 연고를 처방받아 치료 후 호전을 보였음.
- 복용 18일째, 3일 전부터 손바닥과 발바닥에 발진이 다시 발생하였고, 이후 눈 결막 충혈, 입안 점막에 수포가 발생하여 벗겨지는 증상, 심한 인후통이 있었음. 발진이 손바닥과 발바닥에서 몸통까지 붉은색 구진 양상으로 진행되어 B 상급종합병원 안과, 피부과 외래 내원함. 해당 의료기관에서 상기 증상에 대하여 “Stevens-Johnson syndrome(스티븐스-존슨 증후군) due to r/o allopurinol”으로 진단받아, 알로푸리놀을 중단하고 연고지 관계로 당일 C 상급종합병원으로 전원하여 치료 받음.
- 3월 28일부터 4월 4일까지 전신 스테로이드 치료를 시작하여 증상에 따라 증·감량 시행하였으며, 치료 중 스티븐스-존슨 증후군의 결막 침범 및 구강 내 점막 병변 소견을 보였음.
- 입원 6일째부터는 입 안 불편감 외 다른 증상은 호전 추세를 보임.
- 입원 9일째 전신 증상이 호전되어 퇴원함.

## 02>>> 과거 병력

특이 과거력 없음.

## 03>>> 의심 의약품

알로푸리놀(allopurinol, 정제, 통풍치료제)

## 04>>> 의심 부작용

스티븐스-존슨 증후군

## 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

### ① 시간적 관련성

- 알로푸리놀을 18일간 투여한 후, 관련문헌에서 확인되는 스티븐스-존슨 증후군의 임상증상(발진, 눈 결막 충혈, 입안 점막 수포 발생 및 벗겨짐, 발열, 인후통)이 발생하여 의약품의 복용과 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

### ② 근거문헌 등

- 알로푸리놀 사용에 따른 스티븐스-존슨 증후군 유발 가능성이 국내허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

### ③ 과거력 및 기저질환

- 신청인은 특이 과거력 없던 사람으로, 알로푸리놀 이외에 다른 약물이나 기저질환으로 신청인에게 나타난 임상증상 설명 어려움.

## ④ 전문가 의견

- 피부 발진, 인후통, 구강 내 점막 병변, 결막 충혈, 발열 등은 스티븐스-존슨 증후군의 전형적인 임상양상으로 볼 수 있음.
- 진료의 소견과 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 '알로푸리놀 사용에 따른 스티븐스-존슨 증후군'으로 일치함.

## 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 알로푸리놀 투여 후 발생한 스티븐스-존슨 증후군 치료를 위한 입원 진료비에 대하여 피해구제 진료비 지급 결정됨.

## 07>>> 사례의 특징

의약품부작용 피해구제 지급건의 다빈도 부작용, 의약품 사례지연형 중증피부이상반응의 임상 경과 및 원인 의약품 이해

## 2

# 카르바마제핀 투여 후 스티븐스-존슨 증후군 발생

### 01>>> 경과 개요

신청인(여, 20대)은 1월 9일 부터 2월 7일까지 정신분열증 양극성 장애로 A 상 급종합병원 정신건강의학과 폐쇄병동입원에서 치료 받은 적이 있으며, 이후 동일 병원 외래 진료를 통하여 경과관찰 중에 있었음.

- 5월 17일부터 양극성 장애 치료를 위해 카르바마제핀(carbamazepine) 200mg 을 1일 2회, 처방받아 복용 시작함.
- 카르바마제핀 투여 24일째인 6월 9일 오전부터 발열, 입안 수포가 확인되었고 오후에는 인후통이 동반되며, 수포가 급격히 번지는 양상을 보여 A 상급 종합병원 응급실에 내원하여 당일부터 해당 전신반응에 대하여 스테로이드 투약 및 대증적 치료를 시작함.
- 입원 2일째 결막 충혈, 눈곱 끼는 증상, 눈 불편감, 시력변화가 있어 안과 진료를 시행함.
- 입원 4일째 항생제 치료 시작, 전신스테로이드 증량함.
- 입원 18일째 신청인의 증상에 대하여 약물발진, 스티븐스-존슨 증후군 의증 진단됨.
- 입원 19일째 전신 증상 호전되어 퇴원함.

### 02>>> 과거 병력

상세불명의 조현정동장애\*, 불안장애, 우울에피소드

\* 조현정동장애 : 기분이 너무 좋거나 우울한 것을 주증상으로 하는 정신장애, 기분장애라고도 불

리며, 일정기간 동안 우울하거나 들뜬 기분을 느끼는데 각각 단독으로 느끼기로 하고 두 가지 상반된 기분을 일정한 기간을 두고 번갈아 느끼기도 함

### 03>>> 의심 의약품

카르바마제핀(carbamazepine, 정제, 간질치료제)

### 04>>> 의심 부작용

스티븐스-존슨 증후군

### 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

#### ① 시간적 관련성

- 카르바마제핀을 복용해오던 중, 관련문헌에서 확인되는 스티븐스-존슨 증후군의 임상증상(전신 발진, 수포, 눈 결막 충혈, 입안 점막 수포 발생, 발열, 인후통)이 발생하여 의약품의 복용과 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

#### ② 근거문헌 등

- 카르바마제핀 사용에 따른 스티븐스-존슨 증후군 유발 가능성이 국내 허가 사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

#### ③ 전문가 의견

- 신청인에게 발생한 피부 발진, 인후통, 구강 내 점막 병변, 결막 충혈, 발열 등은 스티븐스-존슨 증후군의 전형적인 임상양상으로 볼 수 있음.  
- 진료의 소견과 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 '카르바마제핀 사용에 따른 스티븐스-존슨 증후군'으로 일치함.

## 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 카르바마제핀 투여 후 발생한 스티븐스-존슨 증후군 치료를 위한 입원 진료비에 대하여 피해구제 진료비 지급 결정됨.

## 07>>> 사례의 특징

의약품부작용 피해구제 지급건의 다빈도 부작용, 의약품 사례  
지연형 중증피부이상반응의 임상 경과 및 원인 의약품 이해

# 3

## 아목시실린/클라불란산칼륨 복합제 투여 후 독성표피괴사용해 발생

### 01>>> 경과 개요

신청인(여, 80대)은 오른쪽 귀에서 분비물이 흘러나오는 증상으로 9월 17일 A 의원에 내원하여 화농성 중이염을 진단 받음. 아목시실린/클라불란산칼륨 복합제(amoxicillin/ potassium clavulanate)를 포함한 의약품을 1일 3회, 총 12일 분 복용함.

- 복용 12일째 피부가 뜨겁고 가려운 증상으로 A 의원을 다시 방문하여 아목시실린/클라불란산칼륨 복합제 처방을 중단하고 항히스타민제 3일분을 처방받음.
- 복용 중단 2일 후 전신에 발진, 통증성 수포 및 피부 벗겨짐 증상이 발생하여 B 의원 내원 후 독성표피괴사용해 진단받고 C 상급종합병원으로 전원함.
- C 상급종합병원에서 아목시실린/클라불란산칼륨 복합제로 인한 독성표피괴사용해 진단에 따라 입원하여 전신 스테로이드 치료를 시작하였으며, 구강 및 위장관 점막 침범 등에 대한 이비인후과, 소화기내과 진료를 받음.
- 입원 18일째 급성 신부전으로 인한 패혈증으로 지속적 신대체요법을 시행함. 패혈증(S. aureus, P. aeruginosa 균혈증) 및 폐색전증으로 진단됨.
- 입원 51일째 패혈증 의증으로 사망함.

\* 사망진단서 상 직접사인 : 패혈증 의증, 직접사인의 원인: 독성표피괴사용해

### 02>>> 과거 병력

신청인은 3년 전 상세불명의 급성 기관지염 진단에 따라 이후 아목시실린/클라

불란산칼륨 복합제 3일분을 처방받아 복용하였으며, 체부발적, 항문 및 하복부 피부가 벗겨지고 수포가 발생하는 등의 증상으로 D 병원에서 입원치료 받은 바 있음.

### 03>>> 의심 의약품

아목시실린/클라불란산칼륨(amoxicillin/potassium clavulanate, 정제, 항생제) 복합제

### 04>>> 의심 부작용

독성표피괴사용해

### 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

#### ① 시간적 관련성

- 아목시실린/클라불란산칼륨 복합제 복용해오던 중, 관련문헌에서 확인되는 독성표피괴사용해의 임상증상(피부열감, 소양감, 전신 발진, 통증성 수포, 니콜스키 징후)발생하여 의약품의 복용과 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

#### ② 근거문헌 등

- 독성표피괴사용해는 주로 의약품의 투여로 인하여 특이적으로 발생하는 질환이며 특히 아목시실린/클라불란산칼륨 복합제는 독성표피괴사용해를 잘 일으키는 것으로 알려짐.
- 아목시실린/클라불란산칼륨 복합제 사용에 따른 독성표피괴사용해 유발 가능성이 국내 허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

#### ③ 과거 알레르기 이력

- 3년 전 동일약품(아목시실린/클라불란산칼륨 복합제) 복용 시 전신에 발진, 수포 및 피부 벗겨짐이 발생했던 과거력 있음.

#### ④ 전문가 의견

- 전신에 통증성 수포, 니콜스키 징후(피부 벗겨짐 증상) 확인되었고 목·가슴·복부·양쪽 사타구니·둔부·다리 등에 피부병변이 관찰되어 입원하였으며 독성표피괴사용해 진단 받았음.
- 함께 복용한 다른 약물의 투약 기간 및 부작용 유발 가능성 등을 고려할 때, 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 ‘아목시실린/클라불란산칼륨 복합제 사용에 따른 독성표피괴사용해’로 일치함.
- 사망진단서 상 패혈증이 직접사인, 독성표피괴사용해가 직접사인의 원인으로 명시되었고, 패혈증 치료하던 중 사망함.
- 진단적 평가 도구 및 의약품부작용 전문위원회 자문결과 ‘아목시실린/클라불란산칼륨 복합제와 사망과의 인과관계가 있다’는 점에서 일치함.

### 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 아목시실린/클라불란산칼륨 복합제 투여 후 발생한 독성표피괴사용해 치료 중 사망한 본 사례에 대하여 피해구제 사망 일시보상금 지급 결정됨.

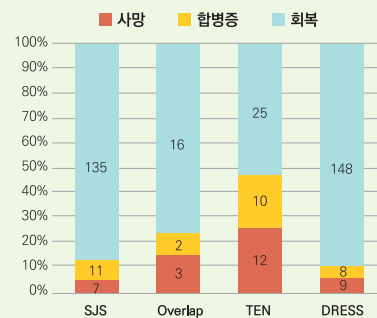
### 07>>> 사례의 특징

의약품부작용 피해구제 지급건의 다빈도 부작용, 의약품 효능군 사례 지연형 중증피부이상반응의 임상 경과 및 원인 의약품 이해

## 부작용에 대한 임상 정보 등

### 01. 스티븐스-존슨 증후군(SJS)/독성표피괴사용해(TEN)의 임상 양상<sup>1)</sup>

- 스티븐스-존슨 증후군과 독성표피괴사용해는 피부에 나타나는 지연성 약물과민 반응으로 알려져 있습니다.
- 피부 반점, 기저층의 손상 등 표피 분리(epidermal detachment)를 특징으로 하며, 수포, 광범위한 피부박리가 나타납니다.
- 이 두 질환은 체표면적을 기준으로 피부박리가 10% 미만이면 스티븐스-존슨 증후군, 30% 이상이면 독성표피괴사용해로 구분되며, 10~30%인 경우에는 SJS-TEN overlap으로 분류됩니다.
- 원인약물을 투여하고 보통 수 일에서 2달 사이에 피부 이상소견이 나타납니다.
- 색깔이 짙은 붉은색이나 자색의 반점이 나타나는 경우가 많고 이후 이러한 반점들이 서로 뭉침(coalescence) 현상을 보이게 됩니다.
- 수포성 병변을 손가락으로 약간 압력을 주어 밀면 수포 주위도 표피가 진피와 분리되어 밀려나가는 니콜스키 징후(Nikolsky sign)가 나타나게 됩니다. 병변은 대칭적으로 나타나며 주로 얼굴, 흉부에 생겨 이외의 부위로 번져 나가는 양상을 보입니다.
- 대다수의 환자에게 점막 침범이 발견되고, 통증과 출혈이 동반된 구강 점막의 침범이 가장 빈번하며, 안구 침범도 빈번히 나타납니다.



전체 사망률 8.03%

- 스티븐스존슨 증후군(SJS): 4.58%
- SJS-TEN 중첩반응(Overlap): 14.29%
- 독성표피괴사용해(TEN): 25.53%
- 약물과민반응 증후군(DRESS): 5.45%

- 사망의 주요 원인은 패혈증, 급성 호흡곤란 증후군, 다장기 부전 등으로 알려져 있으며, 급격한 신장 기능 악화 동반된 환자에서는 사망률이 증가하는 것으로 알려져 있습니다.<sup>2)</sup>

### 02. 스티븐스-존슨 증후군/독성표피괴사용해를 유발하는 원인 약제

- 중증피부이상반응(Severe cutaneous adverse drug reaction, SCAR)을 유발하는 주요 원인 약물로는 알로푸리놀(allopurinol), 카르바마제핀(carbamazepine), 페니토인(phenytoin), 라모트리진(lamotrigine) 등의 항전간제, 설폰아미드계(sulfonamides) 항생제, 옥시카메열 비스테로이드성소염진통제(oxcam-NSAIDs), 네비라핀(nevirapine) 등의 항바이러스제 등이 보고되었습니다.<sup>3)</sup>
- 통풍치료제 및 요산강하제인 알로푸리놀은 오랫동안 임상에서 널리 사용되어 왔으나, 사용 시 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해, 드레스 증후군 등 중증피부이상반응 발생 가능성에 대한 주의가 필요합니다. 경미한 두드러기가 발생한 경우와 하더라도 피부 병변 부위가 점차 확산되거나, 눈, 구강 등의 점막 부위 침범이 동반된 경우라면 해당 부작용에 대하여 진료의에게 상담하여 적절한 조치가 필요합니다.

### \*항경련제-스티븐스 존슨 증후군 유발 위험성<sup>4)</sup>

- 다국적 환자-대조군연구 결과를 통해 알려진 스티븐스-존슨 증후군 및 독성표피괴사용해 유발과 관련 있는 것으로 잘 알려져 있는 대표적인 약물 목록은 다음과 같습니다. 해당 의약품 복용 이후 발열, 발진, 점막 침범 등과 같은 증상이 나타나는 경우 즉시 의료진에게 알리고 필요한 처치를 받아야 합니다.

#### • 연관성이 큰 의약품

알로푸리놀(allopurinol): 통풍치료제  
 라모트리진(lamotrigine): 간질치료제  
 설파메톡사졸(sulfamethoxazole): 항생제  
 카르바마제핀(carbamazepine): 간질치료제  
 페니토인(phenytoin): 간질치료제  
 페노바르비탈(phenobarbital): 간질치료제

- 중증피부약물이상반응 약물유전체 연구의 필요성과 임상 적용을 위한 방안 고찰. 식품의약품안전처 기획보고서(11-1471000-000119-01).
- 한국의약품안전관리원 (2016). <의약품, 의료정보 연계 분석> 주요 의약품별 중증피부이상반응 현황 조사
- Whitney AH, Jean-Claude R. (2018). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Management, prognosis, and long-term sequelae.

1) Yang, M. S., Jung, J. W., & Kang, H. R. (2014). Severe cutaneous adverse reaction, The Korean Journal of Medicine, 87(6), 665-674.



### • 연관성이 있는 의약품

옥스카바제핀(oxcarbazepine): 간질치료제  
 디클로페낙(diclofenac): 소염진통제  
 아목시실린(amoxicillin): 항생제

### • 연관성이 의심되는 의약품

판토프라졸(pantoprazole): 위궤양치료제  
 레벤티라세탐(levetiracetam): 간질치료제

## 03. 조직 적합성 항원(Human Leukocyte Antigen, HLA)과의 연관성<sup>5)</sup>

– 약물에 의해 유발되는 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사증의 위험성은 특정 사람 조직 적합성 항원(HLA)과 연관성이 있는 것으로 알려져 있습니다.

– 간질치료제 중 카르바마제핀 사용에 따른 스티븐스-존슨 증후군 및 독성표피괴사증 발생 위험과 HLA-B 유전자의 유전적 대립 유전자 변이체인 HLA-B\*1502 사이에 연관성이 있는 것으로 보고되어 있습니다. 특히 일부 아시아 국가에서 치명적인 피부반응의 발생 위험이 높은 것으로 알려져 있습니다. 유전학적으로 위험군에 속하며, HLA-B\*1502 비율이 비교적 높은(예, 대만, 중국 등) 일부 아시아인에서 카르바마제핀의 투여를 시작하기 전에 HLA-B\*1502를 검사하여 스크리닝하는 것이 권고되며, 양성인 경우 치료상 이익이 위험을 상회하지 않는 한 이 약을 투여하지 말도록 권고되고 있습니다.<sup>6)</sup> 또한 HLA-B\*1502는 한국인에서 카르바마제핀 투여에 따른 스티븐스-존슨 증후군 및 독성표피괴사증의 위험요인(risk factor)로 알려져 있습니다. 한국인에서는 카르바마제핀 사용에 따른 중증피부유해반응 유발 위험을 유의하게 높일 수 있는 조직 적합성 항원 발굴을 위해, 현재 관련 연구가 현재 활발하게 진행되고 있습니다.

## 04. 알로푸리놀에 의한 SCAR 예방을 위한 HLA-B\*5801 사전 검사의 유용성

– 최근 약물유전체학 연구를 통해 조직적합항원(human leukocyte antigen, HLA) 유전자형이 특정 약물에 의한 SCAR 발생 위험과 높은 연관성을 가지는 것으로 확인되었습니다. 한국 사

람을 대상으로 한 환자-사례 연구 결과 HLA-B\*5801 유전형이 알로푸리놀에 의한 SCAR 발생과 강한 연관성을 보였으며(OR=97.8) 다른 아시아 지역에서 유사한 결과들이 보고되었습니다.<sup>7)</sup>

– HLA 유전형이 SCAR 발생의 중요 위험 인자이므로 HLA 유전형 사전 검사를 한 후 약물 투여 여부를 결정하면 SCAR발생을 줄일 수 있을 것으로 기대되며, HLA-B\*5801 유전형 검사는 현재 임상 적용이 가능합니다.

<b>HLA-B5801 유전자형 검사의 심평원 급여기준</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 누841다 조직형검사-단일형-핵산증폭-HLA-B5801 검사, 누841라 조직형검사-단일형-염기서열분석-HLA-B5801 검사의 급여기준은 다음과 같이 함               <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 적응증 만성신질환 환자로 통풍으로 진단 후, 고요산혈증의 치료가 필요한 경우(uric acid 검사상 9mg/dL 이상)</p> <p>나. 인정횟수 알로푸리놀 최초 투여 전 1회</p> </li> <li>2. 알로푸리놀 약제 투여가 필요한 환자에서 상기 1.가.에 해당되지 아니한 경우에는 국민건강보험법 시행규칙 별표 6에 따라 본인부담률을 100분의 80으로 적용함</li> </ol>
------------------------------------	--

▲ 알로푸리놀 복용 환자에서 HLA-B5801 유전형 검사에 대한 심평원 요양급여 기준

## 05. 알로푸리놀 제제 복용 시 초기 모니터링 및 용량 설정

– 중증피부이상반응을 유발할 수 있는 의약품 사용 시에는 의료진과 환자의 주의가 요구됩니다. 알로푸리놀의 경우 복용 6개월 이내에 전체 중증피부이상반응의 90%가 발생한다는 연구 결과<sup>8)</sup>가 있으며, 초기 사용 시 특히 신중을 기해야 합니다. 미국류마티스학회(American College of Rheumatology) 진료지침에 따르면, 중증의 신기능 저하 환자의 통풍치료에서는

5) Tangamornsuksan, W., Chaiyakunapruk, N., Somkruea, R., et al. (2013). Relationship between the HLA-B\* 1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis, JAMA dermatology, 149(9), 1025-1032

6) 식품의약품안전처 (<https://nedrug.mfds.go.kr>): 의약품 허가사항 정보 참고

7) 양민석, 정재우, & 강혜련. (2014). 특집 (Special Review)-약물 알레르기: 약물에 의한 중증 피부반응. Korean Journal of Medicine (구 대한내과학회지), 87(6), 665-674

8) 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>): 의약품 허가사항 정보 참고

이틀에 한번 50mg 또는 초기 100mg(1일 1회) 시작하여 서서히 증량하도록 권고하고 있는 것으로 보고됩니다.<sup>9)</sup>

#### 06. 독성표피괴사용해 등 중증피부이상반응의 재발<sup>10)</sup>

- 여러 연구들을 종합하여 볼 때 독성표피괴사용해 환자의 경우 재발 위험이 높으며, 중증 피부이상 반응에 대한 유전적인 원인 등이 영향을 미칠 수 있습니다.
- 부작용의 원인이 된 약물에 다시 노출되었을 경우 재발할 수 있으며, 유사한 구조를 가진 다른 약물들에 의해서도 교차 반응에 의해 재발할 수 있으므로 주의가 필요합니다.

9) 송정수, 전재범. (2013). 한국인 맞춤형 통풍 치료 지침. Journal of Rheumatic Disease, 20(5), 280-285

10) Whitney AH, Jean-Claude R. (2018). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Management, prognosis, and long-term sequelae.

## 2

### 드레스 증후군

Drug Reaction with Eosinophilia and  
Systemic Symptoms, DRESS

알로푸리놀 투여 후 드레스 증후군 발생  
부작용에 대한 임상 정보 등



1

# 알로푸리놀 투여 후 드레스 증후군 발생

## 01>>> 경과 개요

신청인(남, 60대)은 10월 2일 A 의원에서 ‘상세불명의 통풍, 기타부분’ 진단으로 알로푸리놀(allopurinol) 100mg을 1일 3회, 처방 받아 복용 시작함.

- 복용 19일째 발열, 근육통, 감기증상으로 보건소를 방문함.
- 복용 29일째인 10월 30일부터 11월 1일까지 지속되는 발열과 전신피부 홍조, 입술 포진, 구내염으로 인하여 A 의원에서 입원하였으나 피부발진이 악화되어 B 상급종합병원으로 이송함.
- 11월 5일 총빌리루빈(T.bil=19.01) 증가 및 신부전 발생(Cr=2.2, BUN=66.1) 하며 임상증상이 악화되어 중환자실로 전동함.
- 11월 7일 스티븐스-존슨 증후군 의심 진단 하 스테로이드 치료를 시작함. 호산구 증가양상을 보임(Eosinophil=1.12).
- 11월 10일 의식혼란 상태로 C 상급종합병원 중환자실로 이송하여 드레스 증후군, 급성 간부전(ALT=387, AST=331) 진단받았음.
- 11월 29일 계속되는 의식저하와 패혈증 쇼크로 사망함.

\* 사망진단서 상 직접사인 : 패혈증, 중간선행사인 : 간부전, 선행사인 : 드레스 증후군

## 02>>> 과거 병력

고혈압, 갑상선기능저하증

## 03>>> 의심 의약품

알로푸리놀(allopurinol, 정제, 통풍치료제)

## 04>>> 의심 부작용

드레스 증후군

## 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

### ① 시간적 관련성

- 알로푸리놀을 복용해오던 중, 관련문헌에서 확인되는 드레스 증후군의 임상 증상(발열, 전신피부 홍조, 입술 발진, 총빌리루빈 상승, 급성 신부전)이 발생하여 의약품의 복용과 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

### ② 근거문헌 등

- 드레스 증후군은 주로 의약품의 투여로 인하여 특이적으로 발생하는 질환이며 특히 알로푸리놀은 드레스 증후군을 잘 일으키는 것으로 알려져 있음.
- 알로푸리놀 사용에 따른 드레스 증후군 유발 가능성이 국내 허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

### ③ 전문가 의견

- 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 ‘알로푸리놀 사용에 따른 드레스 증후군’으로 일치함.
- 발열, 근육통, 감기증상 등의 전구증상 관찰, 피부발진 악화, 간효소 수치 상승 및 신기능 부전, 호산구증가증 등 동반되는 임상양상이 드레스 증후군에 해당함.

- 드레스 증후군에 의한 간부전과 피부 방어력 약화 및 스테로이드, 면역억제제 등의 의약품 투여로 인해 감염에 취약한 상태에 이르렀고, 이후 조절되지 않는 패혈증이 발생하여 사망에 이른 것으로 보인다는 전문위원회 자문의견 제시됨.
- 진단적 평가 도구 및 의약품부작용 전문위원회 자문결과 ‘알로푸리놀과 사망과의 인과관계가 있다’는 점에서 일치함.
- 사망진단서 상 기재된 바와 같이 직접사인은 패혈증, 선행사인은 드레스 증후군으로 판단됨.

## 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 알로푸리놀 투여 후 발생한 드레스 증후군 치료 중 사망한 본 사례에 대하여 피해구제 사망일시보상금 지급 결정됨.

## 07>>> 사례의 특징

의약품부작용 피해구제 지급건의 다빈도 부작용, 의약품 사례지연형 중증피부이상반응의 임상 경과 및 원인 의약품 이해

## 부작용에 대한 임상 정보 등

### 01. 드레스 증후군의 주요 증상

- 드레스 증후군이란 약을 복용한 후 고열을 동반한 피부발진, 호산구과다증과 간이나 신장 이상 등의 전신증상을 동반하는 심각한 약물유해반응을 말하며 약물 알레르기나 특이체질 등과는 달리 약을 복용하고 2주~8주 후에 발생합니다. 대개 약물복용 후 평균 3주, 1~8주 사이에 가장 많이 발생한다고 알려져 있지만 다시 복용하는 경우는 다음날 발생하기도 합니다. 주요 증상으로는 피부발진, 38℃ 이상의 고열, 얼굴 부종, 림프절의 비대가 나타나는 것으로 알려져 있습니다.<sup>11)</sup>
- 피부발진은 흔히 가려움증을 동반하며 얼룩덜룩한 붉은 반점 형태로 나타납니다. 발진은 얼굴, 몸통과 다리에서 흔히 시작되며 몸 전체의 50%이상에서 발진이 나타나기도 합니다.
- 림프절비대는 30~70% 환자에서 나타나며, 1~2cm 크기의 통증이 있는 림프절이 경부, 액와, 서혜부에서 관찰됩니다.<sup>12)</sup>
- 일반적으로 약물로 인한 피부발진은 원인 약물을 중단하면 호전되는 경과를 보이지만, 드레스 증후군의 경우 약물을 중단한 이후에도 수개월 ~ 1년 이상 호전과 악화를 반복하는 경과를 보이기도 합니다. 따라서 드레스 증후군의 경우 스테로이드를 빨리 중단하기 보다는 2~3개월에 걸쳐 천천히 감량하는 것이 일반적입니다.

#### ※ 드레스 증후군 초동대응의 중요성

상기 주요 증상들이 관찰될 시, 드레스 증후군의 가능성을 고려하여 의심되는 약물을 중단하는 것이 필수적입니다.

### 02. 드레스 증후군 진행 양상 소개<sup>13)14)</sup>

#### 드레스 증후군의 진행양상

- 드레스 증후군은 혈액학적 이상 소견을 동반하는데, 급격한 호산구 증가를 특징으로, 전

11) 양민석, 정재우, & 강혜련. (2014). 특집 (Special Review)-약물 알레르기: 약물에 의한 중증 피부반응. Korean Journal of Medicine (구 대한내과학회지), 87(6), 665-674

12) Husain, Z., Reddy, B. Y., & Schwartz, R. A. (2013). DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives, Journal of the American Academy of Dermatology, 68(5), 693-e1

13) 양민석, 정재우, & 강혜련. (2014). 특집 (Special Review)-약물 알레르기: 약물에 의한 중증 피부반응. Korean Journal of Medicine (구 대한내과학회지), 87(6), 665-674

14) Thongsri, T., Chularojanamontri, L., & Pichler, W. J. (2017). Cardiac involvement in DRESS syndrome, Asian Pacific journal of allergy and immunology, 35(1).

신증상과 더불어 내부 장기 이상소견을 보이는데 간(60~80%)의 침범이 가장 빈번하고, 신장의 침범도 10~30%에서 관찰되는 것으로 보고됩니다. 일반적인 약 발진은 원인약제 중단 시 호전양상을 보이는 것이 대부분이나, 드레스 증후군의 경우 원인약제를 중단하더라도 악화되는 경과를 보이는 경우가 종종 있으며, 약물을 중단하고 6~9주 경 회복기에 접어들게 되지만 수개월간 호전과 악화를 반복하기도 합니다. 드물지만 심장 침범 시 사망률이 극적으로 높아집니다.

### 드레스 증후군의 실험실적인 검사소견

– 드레스 증후군이 의심되는 환자의 초기 실험실적인 검사수치의 평가는 드레스 증후군과 비슷한 양상을 유발하는 다른 요인을 배제하고, 내부 장기침범의 범위와 심각도를 진단하기 위하여 실시합니다.

1) 전혈구검사와 말초혈액도말검사 결과 말초 호산구증(>700/microL)이 보일 경우 드레스 증후군으로 진단 가능합니다. 일부 환자에서는 말초 호산구증 없이 림프구 증가증 (절대 림프구수 >4500/microL) 또는 말초 혈액 도말 검사에서 비정형 림프구 발견 시, 드레스 증후군으로 진단되기도 합니다.

2) 간 기능 검사 : 혈청 알라닌 아미노 전이효소(ALT)가 정상 값 상한치의 두 배 이상이거나, 알칼리성 인산가수 분해효소 수치가 각각 다른 날에 검사했을 때 적어도 2일 이상 정상 값의 상한치의 1.5배를 초과하는 경우는 간 침범을 고려할 수 있습니다.

3) 혈청 크레아티닌 및 소변 검사 : 크레아티닌 수치가 중간정도로 증가하고, 낮은 수준의 단백뇨 혹은 호산구를 동반한 비정상적인 요도 침전물이 있으면 신장 침범 고려 가능합니다.

4) 심효소 검사 : 심장 침범의 여부를 확인하기 위해 NT-proBNP, CK-MB, Troponin T 등의 수치들을 확인할 필요가 있습니다.

### 03. 드레스 증후군을 유발하는 원인 약제

– 드레스 증후군을 빈번하게 유발하는 주요 원인 약물로는 통풍치료제인 알로푸리놀(allopurinol)과 카르바마제핀(carbamazepine), 라모트리진(lamotrigine), 페니토인(Phenytoin) 등의 항전간제, 반코마이신(vancomycin), 미노사이클린(minocycline), 답손(dapsone), 설파메톡사졸(sulfamethoxazole) 등의 항생제, 설파살라진(sulfasalazine) 등이 보고되었습니다.<sup>15)</sup>

#### 자주 보고되는 의약품(frequently reported)

Allopurinol  
Carbamazepine  
Lamotrigine  
Phenytoin  
Sulfasalazine  
Vancomycin  
Minocycline  
Dapsone  
Sulfamathoxazole

#### 보고되는 의약품(also reported)

Phenindione  
Fluindione  
Beta-lactam antibiotics  
Nevirapine  
Olanzapine  
Oxcarbazepine  
Strontium ranelate  
Telaprevir  
Lenalidomide

15) Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). [http://www.uptodate.com/contents/drug-reaction-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms-dress?source=search\\_result&search=DRESS&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/drug-reaction-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms-dress?source=search_result&search=DRESS&selectedTitle=1%7E150)

## 3

## 아나필락시스 쇼크

## Anaphylactic shock

세파클러 투여 후 아나필락시스 쇼크 발생  
이오메프롤 투여 후 아나필락시스 쇼크 발생  
부작용에 대한 임상 정보  
조영제 과민반응의 이해

## 1

세파클러 투여 후  
아나필락시스 쇼크 발생

## 01&gt;&gt;&gt; 경과 개요

신청인(남, 40대)은 6월 25일 A 의원에서 중기 절개술 시행 후 리보스타마이신 황산염 주사 1회 투여함. 연조직염 진단 하, 세파클러(cefaclor) 250mg 처방받아 1회 복용함.

- 복용 30분 후 호흡곤란, 어지러움, 가슴 답답함 증상 발생하여 A 의원 다시 내원하여 에피네프린(epinephrine), 스테로이드, 항히스타민제 투여, 심폐소생술 시행 후 B 종합병원 응급실로 이동함.
- B 종합병원 응급실 내원 시 수축기혈압 90mmHg, SPO2 97%
- B 종합병원 내과 입원하여 anaphylaxis - r/o drug allergy 진단 하, 스테로이드 등 투여하며 치료 받음. 발진 등의 피부증상은 없었음.
- 입원 3일차, 특이소견 관찰되지 않고 전반적인 상태 호전되어 퇴원함.
- 6월 29일 알레르기내과 외래 내원하여 알레르기 혈액검사 시행함. 검사 결과 specific IgE C7(cefaclor) 47.5 (Class 4; very high level of allergen specific IgE)으로 drug(cefaclor)-induced anaphylaxis 진단 및 ADR 카드 발급함.

## 02&gt;&gt;&gt; 과거 병력

특이 과거력 없음.

### 03>>> 의심 의약품

세파클러(cefaclor, 캡슐제, 2세대 세팔로스포린계 항생제)

### 04>>> 의심 부작용

아나필락시스 쇼크

### 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

#### ① 시간적 관련성

- 세파클러 복용 30분 후 호흡곤란, 어지러움 등 아나필락시스 소견 보여 의약품 복용과 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

#### ② 근거문헌 등

- 세파클러 사용에 따른 아나필락시스 쇼크 유발 가능성이 국내 허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

#### ③ 전문가 의견

- 진료의 소견 및 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 '세파클러 사용에 따른 아나필락시스성 쇼크'로 일치함.
- 기저질환이 없는 비교적 건강한 자로 다른 질환에 의한 증상 가능성은 낮아 보이고, 아나필락시스 발생 빈도가 높은 세파클러에 대해 특이 IgE 수치가 높게 확인 됨.

### 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 세파클러 투여 후 발생한 아나필락시스성 쇼크 치료를 위한 입원 진료비에 대하여 피해구제 진료비 지급이 결정됨.

### 07>>> 사례의 특징

의약품부작용 피해구제 지급건의 다빈도 부작용, 의약품 사례 피부발진은 없었으나 심혈관 증상, 호흡기 증상을 보여 아나필락시스성 쇼크로 진단

## 부작용에 대한 임상 정보

### 01. 아나필락시스반응의 주요 증상

- 증상과 징후가 나타나는 시간은 개개인에 따라 다르나 특징적인 아나필락시스 반응은 항원이 주입된 후 수 초 내지는 수 분 이내에 일어납니다.
- 의심 약제에 노출된 후 ①피부증상(두드러기, 혈관부종, 홍조 등), ②심혈관증상(저혈압, 의식저하 등), ③호흡기증상(후두부종, 호흡곤란 등), ④소화기증상(구토, 복통, 설사 등) 중 적어도 2가지 이상 만족하면 진단할 수 있습니다.<sup>16)</sup>
- ※ 피부증상은 전체 환자들의 80~90%에서 나타나는데, 일부에서는 피부증상이 동반되지 않기 때문에 진단에 유의해야 합니다.

### 02. 진단 검사

#### 혈청 및 혈장 tryptase<sup>17)</sup>

- 혈청 및 혈장의 tryptase 증가는 아나필락시스 진단에 도움이 됩니다. 이러한 비만세포와 호염기성세포 매개인자는 한시적으로 증가하기 때문에 증상 발생 직후 혈액을 채취해야 합니다.
- 혈중 총 tryptase 농도 정상치는 1~11.4 µg/mL이며(생후 6개월 미만 영아는 더 높음) 아나필락시스 발병 후 15분~3시간 이내에 채취하는 것이 가장 적합합니다.
- 성인 anaphylaxis 환자 102명의 전향적 연구 결과, 발생 후 1~2시간 내에 채취한 경우 약간 상승(19.3±15.4 µg/L)되었고, 4~6시간 내에 채취한 경우 정상범위(모두 11.4µg/L)였습니다. 그러나 37% 가량은 증가하지 않았습니다. 반면, 24시간 이후에 채취한 혈액에서 수치가 증가했을 경우 가능한 전신적 비만세포증(mastocytosis)이나 비만세포 활성화 증후군(mast cell activation syndrome)을 의심해 보아야 합니다.

### 03. 아나필락시스를 유발하는 원인 약제

- 잘 알려진 원인 약물: 아나필락시스를 유발시킬 수 있는 여러 원인 중 IgE-dependent immunologic mechanism에 해당하는 약제로는 항생제 등이 있습니다.<sup>18)</sup> 또한, 아스피

린, 비스테로이드 진통소염제(NSAIDs) 등과 같은 약물들도 많은 보고들이 있는 원인 약제 중 하나입니다.

- 아나필락시스를 유발시킬 수 있는 항생제로는 아목시실린(amoxicillin), 페니실린(penicillin), 세팔로스포린(cephalosporin)이 대표적으로 알려져 있습니다.<sup>19)20)</sup>

### 04. 감작(sensitization)

- 감작이란 알레르기 항원 특이적인 IgE의 생성을 말함. 알레르기 증상 발생의 전 단계를 감작이라고 하는데, 이는 개체가 특정 알레르겐(알레르기 원인 성분)에 대하여 IgE를 생성하지만, 알레르기 반응에 따른 임상 증상이 나타나지 않는 경우입니다. 그 원인은 밝혀진 바 없으나, 사람에 따라 감작반응만 있는 경우도 있고, 알레르기 반응을 보이는 경우도 있습니다.<sup>21)</sup> 따라서, 이전에 노출된 약물에 대하여 이상반응이 없었던 경우라도, 이것이 감작과정이었을 가능성이 있고, 한번 감작된 약물이 다시 투여되었을 때 이상반응이 나타날 가능성이 있습니다.

16) Jang, GC, Chang, YS, Choi, SH, et al. (2013). Overview of anaphylaxis in Korea: diagnosis and management. Allergy, Asthma & Respiratory Disease, 1(3), 181-196

17) Uptodate, <http://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-rapid-recognition-and-treatment>

18) Campbell, R., & Kelso, J. (2018). Causes of anaphylaxis

19) Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, et al (2013). Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. Allergy, 68(7), 929-937

20) Romano, A. (2014). Cephalosporin allergy: Clinical manifestations and diagnosis

21) Stokes, J, Casale T. (2017). The relationship between IgE and allergic disease. Retrieved from [https://www.uptodate.com/contents/the-relationship-between-ige-and-allergic-disease?search=sensitization&sectionRank=1&usage\\_type=default&anchor=H1366655&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display\\_rank=1#H1366655](https://www.uptodate.com/contents/the-relationship-between-ige-and-allergic-disease?search=sensitization&sectionRank=1&usage_type=default&anchor=H1366655&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H1366655)

## 2

# 이오메프롤 투여 후 아나필락시스 쇼크 발생

## 01>>> 경과 개요

신청인(남, 70대)은 변비 증상으로 3월 11일 A 병원을 내원했으며 대장암 소견으로 당일 B 상급종합병원으로 전원하여 입원 후 구불결장의 악성 신생물 진단 받음.

- 3월 28일 구불결장 및 이하생절제술을 위해 B 상급종합병원 입원함.
- 3월 29일 수술 전 검사를 위한 CT 촬영 전 이오메프롤(iomeprol) 120ml를 1회 정맥 투여함.
- 3월 29일 CT 검사 종료 후 “토하고 싶고, 대변이 나올 것 같다”는 불편감을 호소하며 간호사와 대화 하였으며, 갑자기 강직성 발작(seizure) 발생하여 응급실로 이동함. 응급실 도착 당시 청색증이 있었고, 산소포화도 73%, 혈압 160/60mmHg, 대퇴부 맥박, 약한 요골 맥박이 확인되었으며, 의식이 없었음.
- 3월 29일 응급실에서 에피네프린 투여, 산소 적용 및 심폐소생술을 시행하였으며, 내과계 중환자실로 이실함. 이후 에피네프린(epinephrine)를 포함한 승압제를 투여하고 혈압 및 맥박 확인하며 용량을 조절함. 인공호흡기, 심폐소생술, 제세동기 등 처치를 지속하였으나 폐부종 등 발생하며 회복되지 못하고 사망함.

\* 사망진단서 상 직접사인 : 다발성 장기부전, 중간사인 : 혈관 조영제에 의한 과민성 쇼크

## 02>>> 과거 병력

고혈압, 뇌경색, 지방간

과거 요오드, 가돌리늄, 바륨, 플루오레신 조영제 투여 이력 있으며 부작용 없었음.

## 03>>> 의심 의약품

이오메프롤(iomeprol, 주사제, 조영제)

## 04>>> 의심 부작용

아나필락시스 쇼크

## 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

### ① 시간적 관련성

- 이오메프롤 투여 및 CT검사 시행 후, 즉 해당 의약품 투여 10분 이내에 관련 문헌에서 확인되는 아나필락시스 쇼크의 임상증상(소화기관 이상증세, 청색증, 산소포화도 저하)이 발생하여 의약품의 투여와 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

### ② 근거문헌 등

- 이오메프롤 사용에 따른 아나필락시스 쇼크 유발 가능성이 국내 허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

### ③ 전문가 의견

- 진료의 소견 및 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 ‘이오메프롤 사용에



다른 아나필락시스 쇼크'로 일치함.

- 이오메프롤 투여 및 CT검사 종료 후 오심, 배변 등의 소화기관 이상증세 호소, 산소포화도 저하, 청색증 동반되어 에피네프린주사액 투여 등 응급처치를 시행하였으나 급격히 증세 악화되어 증상 발생 당일 사망하였으며, 해당 의약품 투약 이외에 신청인의 임상경과를 설명할 수 있는 다른 요인이 없다는 전문위원의 의견 제시됨.
- 아나필락시스 쇼크는 드물지 않게 사망을 일으킬 수 있으며 아나필락시스 쇼크 발생 직후 에피네프린주사액 투여 및 심폐소생술 시행 등 적절하게 응급 처치하였으나 호전되지 않고 사망에 이른 것으로 보인다는 전문위원 의견 제시됨.

## 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 이오메프롤 투여 후 발생한 아나필락시스 쇼크 치료 중 사망한 본 사례에 대하여 피해구제 사망일시보상금 지급 결정됨.

## 07>>> 사례의 특징

의약품부작용 피해구제 지급건의 다빈도 부작용 사례  
아나필락시스 쇼크의 임상 증상 및 응급 처치  
조영제 과민반응

## 조영제 과민반응의 이해<sup>22)</sup>

### 01. 조영제란 무엇인가요?

- 조영제란, 영상진단 검사 및 중재시술 시 조직이나 혈관이 잘 보일 수 있도록 인체에 투여하는 의약품을 말합니다. 특히, CT와 같이 X-선을 이용한 검사에는 주사용 요오드화 조영제가 주로 사용됩니다.
- 우리 몸에 투약되는 다른 약들처럼 조영제도 급성 혹은 지연성 부작용이 있을 수 있습니다. 그 중 특히 1시간 이내에 발생하는 급성의 경우 조영제 성분에 대한 인체의 과민 반응일 가능성이 높으며 심각한 정도에 따라 아래와 같은 증상이 나타날 수 있습니다.

경증	국소적인 두드러기 · 가려움, 경미한 메스꺼움 · 구토, 목 가려움, 재채기, 콧물, 기침, 일시적인 화끈거림, 열감, 오한, 두통
중등증	광범위한 두드러기 · 가려움, 지속되는 메스꺼움 · 구토, 목이 붓거나 씹, 얼굴부종, 가슴통증
중증	호흡곤란을 동반한 심한 부종, 의식저하, 경련

- 조영제로 유발된 아나필락시스 환자 104명 분석 결과 환자의 80%에서 심혈관계 증상, 66%에서 피부증상, 48%에서 호흡계 증상이 발생하였습니다.<sup>23)</sup>
- 고령의 환자와 기존에 조영제 노출이 많은 환자에게서 아나필락시스로 인한 저혈압 증상이 잘 나타나는 것으로 보고되었습니다.
- 국내에서 자주 사용되는 조영제로는 iohexol, iopamidol, ioversol 등이 있습니다.

### 02. 조영제 과민반응이 나타났을 때 어떻게 해야 하나요?

- 1) 조영제 과민반응은 대부분 조영제 사용 직후부터 1시간 이내에 발생하므로, 조영제 투여 후 검사가 끝난 후에도 약 30분 이상 병원에 머물러 관찰하는 것이 권장됩니다.
- 2) 검사 후 몸에 남아있는 조영제를 배출하기 위해 충분한 수분 섭취를 하는 것이 권장됩니다.

22) 식품의약품안전처, 한국의약품안전관리원 (2018). 알아두면 쓸모있는 주사용 요오드화 조영제

23) Kim, M. H., Lee, S. Y., Lee, S. E., Yang, M. S., Jung, J. W., Park, C. M., ... & Kang, H. R. (2014). Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock, PloS one, 9(6), e100154.



- 3) 전신의 두드러기, 안면 부종, 저혈압 쇼크 등이 일어날 수 있으며 증상이 나타날 경우 즉시 의료진에게 알려 적절한 응급조치를 받는 것이 권장됩니다.
- 4) 조영제 부작용을 경험한 경우, 정도의 경중에 상관없이 의료진에게 알려 부작용에 대한 상담 및 교육을 받는 것이 권장됩니다.
- 5) 특히, 조영제 과민반응을 이전에 경험하였지만 불가피하게 조영제를 사용해야 할 경우, 조영제 종류를 바꾸거나 전처치 등을 통해 과민반응 예방조치를 시도해볼 수 있으므로, 투여 받은 조영제의 종류를 알아두는 것이 도움이 될 수 있습니다.

### 03. 과민반응 위험인자와 고위험군의 파악

- 조영제 이상반응의 위험인자 분석 결과, 과거 조영제 이상반응 경험이 있는 경우 그렇지 않았던 경우에 비하여 조영제 과민반응이 68배(95% CI:30.38-154.04) 높게 나타났습니다.
- 또한 조영제 이상반응 가족력이 있는 경우(14배), 알레르기 질환 과거력(7배), 약물 알레르기 과거력(5배) 및 천식 과거력(2배)이 있는 경우 이상반응 환자군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타나, 조영제 과민반응과 관련이 있는 위험인자임이 확인됩니다.

### 04. 과민반응 예방을 위한 조치

- 조영제 과민반응은 치명적인 결과를 초래할 수 있으나, 그 발생률이 낮을 뿐만 아니라 예측의 어려움이 있어 조영제 과민반응 예방을 위한 조치는 임상적으로 모든 환자에게 권장되지 않습니다.
- 과거 중증의 조영제 과민반응이 있었던 환자에서는 조영제를 사용하지 않는 대체 검사를 고려하도록 권고하지만, 임상적 필요성에 따라 조영제 재사용이 불가피한 경우가 있을 수 있습니다. 이러한 경우 전처치(Premedication) 및 조영제 성분 변경으로 과민반응의 재발률을 낮출 가능성이 제기되고 있습니다.
- 따라서 영상진단 검사 전 조영제 과민반응 과거력 문진을 확실히 시행하여 그 중증도와 이전에 사용하였던 조영제 종류를 파악하고 중증도별 맞춤형 대책을 적용하는 등 안전하고 효율적으로 조영제 과민반응을 예방하는 것이 필요합니다.



## 간질환

### 급성 간염

Acute hepatitis

이트라코나졸 투여 후 급성 간염 발생  
부작용에 대한 임상 정보

# 1

## 이트라코나졸 투여 후 급성 간염 발생

### 01>>> 경과 개요

신청인(여, 40대)은 1월 5일 A 의원 내원하여 발톱 백선(무좀)으로 진단받아, 이트라코나졸(itraconazole) 200mg을 1일 2회 1주일 투약한 후 3주간 약물 복용 중단하는 방법으로 처방받아 복용 시작하였음.

- 복용 3일째부터 시작된 구역, 구토, 명치통증을 사유로 복용 4일째 B 의원을 내원하여 위장운동조절제 및 진경제 등 처방받았으나 호전되지 않음.
- 복용 5일째, 복통, 오심, 구토로 다시 C 병원을 거쳐 D 상급종합병원 응급실 내원함. 당시 간 기능 검사 결과 간 효소 수치 상승 소견 보임.
- 복용 6일째인 1월 10일, 급성간염(AST 139 IU/L(정상치 5~35), ALT 288 IU/L(정상치 5~40),  $\gamma$ -GTP 241 IU/L(정상치 0~40), ALP 642 IU/L(정상치 30~126))으로 진단받아 이트라코나졸 투여 중단.
- 1월 11일 입원 및 간염 치료 시작하였으며, 간염 바이러스 등 다른 원인 검사에서는 특이 소견 없었음. 이후 전신 증상 호전 및 영상 검사 결과 정상, 간 기능 호전되어 1월 17일 퇴원하였음.

### 02>>> 과거 병력

특이 과거력 없음.

### 03>>> 의심 의약품

이트라코나졸(itraconazole, 정제, 항진균제)

### 04>>> 의심 부작용

급성간염

### 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

#### ① 시간적 관련성

- 이트라코나졸을 복용해오던 중, 간염의 임상증상(구역, 구토, 명치 통증, 간 효소 수치 상승)이 발생하여 의약품의 복용과 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

#### ② 근거문헌 등

- 이트라코나졸 사용에 따른 급성간염 유발 가능성이 국내허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

#### ③ 과거력 및 기저질환

- 신청인은 특이 과거력 없던 사람으로, 나타난 증상에 대하여 이트라코나졸 이외에 다른 약물이나 기저질환으로는 설명이 불가능함.

#### ④ 전문가 의견

- 진료의 소견과 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 '이트라코나졸 사용에 따른 간염'으로 일치함.
- 구역, 구토, 명치 통증, 간 효소 수치 상승 등은 간염의 전형적인 임상양상으로 볼 수 있음.
- 일반적으로 이들 약제에 의한 간 손상의 기전은 특이반응성으로(idiosyncrasy) 대부분 잠복기 없이 발생하는 경우가 많음.

## 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 이트라코나졸 투여 후 발생한 급성 간염 치료를 위한 입원 진료비에 대하여 피해구제 진료비 지급 결정됨.

## 07>>> 사례의 특징

간질환의 임상 경과 및 원인 의약품 이해

## 부작용에 대한 임상 정보<sup>24)25)</sup>

### 01. 약물-유발 간 손상의 정의

- 간은 체내 투여된 약물의 대사에서 중추적인 역할을 합니다. 이러한 특성 때문에 드물게 약물 복용으로 인해 간이 손상될 수 있으며, 이를 약물-유발 간 손상(drug-induced liver injury)이라고 합니다. 약물-유발 간 손상은 환자 10만 명당 15명 정도에서 나타나는 드문 발생률을 보이지만, 급성 간부전의 중요한 원인 중 하나이며, 의약품의 허가취소와 자진철수에 영향을 미치는 가장 흔한 요인입니다.

### 02. 약물-유발 간 손상의 주요 증상

- 간질환 증상은 일반 증상(피로, 전신 허약감, 메스꺼움, 가려움, 및 식욕 부진 등)부터 좀 더 심한 증상(황달, 간비대, 우측 상복부 통증, 혼돈, 지남력 상실 및 민첩성 저하)까지 다양하게 나타납니다.

### 03. 약물-유발 간 손상의 진행 양상

- 약물-유발 간 손상의 종류는 간 기능 검사 결과에 따라서 간세포성 손상(hepatocellular injury), 담즙정체형 손상(cholestatic injury) 그리고 혼합형 손상(mixed injury)으로 나누어 집니다.

- 약물-유발 간 손상의 진단 기준에 필요한 실험실적 검사 결과에는, 혈청 알라닌 아미노 전이효소(ALT), 알칼리성 인산가수분해효소(ALP), 그리고 ALT와 ALP의 비율 값인 R이 있습니다.

$$R = \left( \frac{ALT}{ALT_{\text{상한치}}} \right) \div \left( \frac{ALP}{ALP_{\text{상한치}}} \right)$$

- 간세포성 간 손상의 경우 주로 혈청 ALT가 상승합니다. ALT의 정상 상한치의 3배 이상 증가하게 되며, R 값은 5 이상입니다.

24) UpToDate, Drug-induced liver injury. [https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury?search=drug+induced+liver+injury&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury?search=drug+induced+liver+injury&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)

25) Andrade, R. J., Aithal, G. P., Björnsson, E. S., Kaplowitz, N., Kullak-Ublick, G. A., Larrey, D., ... & European Association for the Study of the Liver. (2019). EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. Journal of hepatology, 70(6), 1222-1261.

- 담즙정체형 간 손상의 경우 주로 ALP가 상승합니다. ALP 정상 상한치의 2배 이상 증가하게 되며, R 값은 2 이하입니다.
- 혼합형 간 손상은 ALT와 ALP가 모두 상승합니다. ALT가 정상 상한치의 3배, ALP가 정상 상한치의 2배 이상 증가하게 되며, R 값은 2 보다 크며 5보다 작습니다.

#### 04. 약물-유발 간 손상의 원인

- 약물의 화학적 특성에 따라 다양하게 나타납니다. 약물이 간에서 대사된 이후, 간세포에 단단하게 결합하거나, 활성산소로 피해를 주거나, 담즙 분비를 방해하거나, 간세포를 죽게 하거나, 세포방어체계를 약화시키는 등의 형태를 보입니다.

#### 05. 약물-유발 간 손상을 유발하는 원인 의약품

- 내인성 간 손상은 용량과 관계가 있으며, 증상이 예측 가능하고, 누구에게나 나타날 수 있으며, 몇 시간~며칠 이내에 나타납니다.
- 특이반응성 간 손상은 대부분 용량과 관계가 없으며, 간 손상을 예측하기 어렵고, 소수의 사람들에게만 특이적으로 나타나며, 며칠~몇 주 후에 나타납니다.

#### 06. 약물-유발 간 손상의 주의사항

- 치료의 시작은 원인 약제를 중단하는 것입니다. 심한 간 손상을 예방하고 관리하기 위해서는 조기 발견이 중요합니다.
- 새로운 약이나 건강기능 식품 복용 시 증상(배꼽 통증, 구역 및 구토, 황달, 식욕 부진 등)이 나타나면 반드시 의료기관을 찾아 진료 및 혈액 검사를 받으시기 바랍니다.
- 의도하지 않게 원인 약제를 다시 복용하게 되면 처음 겪었던 간 손상보다 더 심하게 나타날 수 있으므로 주의해야 합니다. 다만, 항결핵제, 항암제처럼 대체할 약제가 없는 경우, 간 손상에 대해 모니터링하며 치료하면 일반적으로 심각한 간 독성은 발생하지는 않습니다.
- 금주는 약물-간 손상 예방에 도움이 됩니다.

내인성	특이반응성	
나이아신(niacin, 비타민제)	니트로푸란토인(nitrofurantoin, 항생제)	케토코나졸(ketoconazole, 항진균제)
남성호르몬 계열 스테로이드(anabolic steroids)	단트롤렌(dantrolene, 근이완제)	테르비나핀(terbinafine, 항진균제)
대사길항물질 계열 항암제(anti-metabolites)	디클로페낙(diclofenac, 소염진통제)	톨바탄(tolvaptan, 이뇨제)
항레트로바이러스 치료제(HAART drugs)	라파티닙(lapatinib, 유방암치료제)	톨카폰(tolcapone, 파킨슨씨병치료제)
발프로산(valproic acid, 항경련제)	레플루노미드(leflunomide, 류마티스치료제)	트로바플록사신(trovaflaxacin, 항생제)
사이클로스포린(cyclosporine, 면역억제제)	리시노프릴(lisinopril, 고혈압치료제)	티클로피딘(ticlopidine, 항응고제)
스타틴 계열(-statin, 고지혈증치료제)	메틸도파(methyldopa, 고혈압치료제)	파조파닙(pazopanib, 신장세포암치료제)
아미오다론(amiodarone, 부정맥치료제)	미노사이클린(minocycline, 항생제)	페노피브레이트(fenofibrate, 고지혈증치료제)
아세트아미노펜(acetaminophen, 해열진통제)	보센탄(bosentan, 고혈압치료제)	페니토인(phenytoin, 항경련제)
콜레스티라민(cholestyramine, 고지혈증치료제)	설향아마이드(sulfonamides, 설파계 항생제)	펠바메이트(felbamate, 항경련제)
타크린(tacrine, 치매치료제)	스타틴 계열(-statin, 고지혈증치료제)	프로필티오우라실(propylthiouracil, 갑상선항진증치료제)
헤파린(heparin, 항응고제)	아목시실린-클라불란산(amoxicillin-clavulanic acid, 항생제)	플루클록사실린(flucloxacillin, 항생제)
	아미오다론(amiodarone, 부정맥치료제)	플루타미드(flutamide, 전립선암치료제)
	알로푸리놀(allopurinol, 통풍치료제)	피라진아미드(pyrazinamide, 결핵치료제)
	이소니아지드(isoniazid, 결핵치료제)	할로세인(halothane, 전신마취제)

3

## 내분비질환

저나트륨혈증  
Hyponatremia

파록세틴염산염수화물 투여 후 저나트륨혈증 발생  
부작용에 대한 임상 정보

1

## 파록세틴염산염수화물 투여 후 저나트륨혈증 발생

### 01>>> 경과 개요

신청인(남, 70대, BMI=24.02kg/m<sup>2</sup>)은 불안감으로 인하여 3월 26일 A 병원에 내원하여 파록세틴염산염수화물(paroxetine hydrochloride hydrate) 25mg 1일 1회 포함한 의약품 처방받아 총 18일간 복용함.

- 4월 19일 혼미한 의식 상태로 점진적 보행이 어렵고 여러 차례 구토를 하였으며 말이 어눌해지고 대화가 되지 않는 등 이상 증상을 보여 119 구급차를 통해 B 상급종합병원에 입원함. 당시 나트륨 수치는 96 (\*정상 참고치: 138~148mmol/L)으로 파록세틴염산염수화물에 의한 중증의 저나트륨혈증으로 인한 의식저하로 진단되어 해당 약물 투약을 중단함.
- 4월 19일부터 전해질 교정 및 수액 투여를 지속하여 증상이 호전되어 5월 6일 퇴원함.

### 02>>> 과거 병력

중등도 우울에피소드, 공황장애

### 03>>> 의심 의약품

파록세틴염산염수화물(paroxetine hydrochloride hydrate, 정제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제)

### 04>>> 의심 부작용

저나트륨혈증

### 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

#### ① 시간적 관련성

- 파록세틴염산염수화물을 복용해오던 중, 관련문헌에서 확인되는 저나트륨혈증의 임상증상(보행장애, 구토, 언어 어눌해짐) 및 검사결과(혈중 나트륨 96 mmol/L (정상치 138-148 mmol/L)) 관찰되어 의약품의 복용과 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

#### ② 근거문헌 등

- 파록세틴염산염수화물 사용에 따른 항이노호르몬 부적절분비증후군<sup>26)</sup> 유발 및 이에 기인한 저나트륨혈증 발생 가능성이 국내 허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

#### ③ 과거력 및 기저질환

- 신청인은 특이 과거력 없던 사람으로, 나타난 증상에 대하여 파록세틴염산염수화물 이외에 다른 약물이나 한약, 기저질환 등으로는 설명이 불가능함.

#### ④ 전문가 의견

- 진료의 소견과 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 '파록세틴염산염수화물 사용에 따른 저나트륨혈증'으로 일치함.
- B 상급종합병원에서 시행된 혈액 검사 결과 혈중 나트륨(Na) 96 mmol/L (정상치 138-148 mmol/L)로 측정되었으며, 관련 증상(보행장애, 구토, 언어 어눌해짐)이 나타났으며, 상기 증상은 저나트륨혈증에 의한 것으로 볼 수 있음.

26) 항이노호르몬 부적절분비증후군 : 과다한 항이노호르몬의 생산 및 배출되어, 신장에서 수분이 정상치 이상으로 재흡수 되고, 이로 인해 혈장의 과다 팽창 및 저나트륨혈증이 발생하게 됨

## 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 파록세틴염산염수화물 투여 후 발생한 저나트륨혈증 치료를 위한 입원 진료비에 대하여 피해구제 진료비 지급 결정됨.

## 07>>> 사례의 특징

내분비질환(저나트륨혈증)의 임상 경과  
의약품 자체의 특성에 의한 부작용(Type A) 소개

## 부작용에 대한 임상 정보

### 01. 약인성 항이뇨호르몬 부적절분비증후군의 원인 및 임상 증상<sup>27)</sup>

- 부적절한 항이뇨호르몬의 분비 과다로 인해 신장에서 수분의 재흡수가 증가하여 소변 배출이 감소되고 혈액 내 수분이 증가하여 저나트륨혈증이 발생합니다.
- 일반적으로 항이뇨호르몬 부적절분비증후군에 의한 저나트륨혈증은 증상이 서서히 나타나며, 증상이 발현되기까지 보통 48시간 이상 소요됩니다.
- 혈장 내 나트륨 저하 정도에 따라 증상의 차이가 있습니다. 감소의 초기에는 증상이 없거나 미약하게 나타나는 경우도 있으며, 감소가 진행되면서 두통, 오심, 구토, 근육의 약화, 혹은 의식 저하 등이 나타날 수 있습니다. 중증의 경우 보행장애, 의식 혼미, 혼수, 경련 등의 증상이 나타날 수 있으며, 드물게는 사망에 이르는 경우도 있습니다.
- 약인성 항이뇨호르몬 부적절분비증후군의 원인 약제에는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor), vincristine, carbamazepine, chlorpropamide, thiazide, clofibrate, amitriptyline, imipramine 등이 있습니다.
- 파록세틴염산염 수화물과 같은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)에 의한 항이뇨호르몬 부적절분비증후군은 비슷한 증상을 보이나, 특이하게 약물 첫 복용일로부터 약 13-15일(범위 3-120일)에 발생할 수 있습니다.<sup>28)29)</sup>
- 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)인 파록세틴염산염 수화물은 노인 환자에서 저나트륨혈증 유발가능성이 높으므로, 따라서 고령의 환자에게 투여 시에는 반드시 주의가 필요합니다.<sup>30)</sup>

27) Drug-Induced Diseases, second edition, American Society of Health-System Pharmacists.

28) Liu, B. A., Mittmann, N., Knowles, S. R., & Shear, N. H. (1996). Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. CMAJ: Canadian Medical Association Journal, 155(5), 519.

29) Madhusoodanan S, Bogunovic OJ, Moise D, et al. Hyponatremia associated with psychotropic medications: a review of the literature and spontaneous reports. Adverse Drug React Toxicol Rev. 2002;21:17-29.

30) The American Journal of Medicine, 131 (1) 7~8, 2018

## 02. 항이뇨호르몬 부적절분비증후군의 위험 요인<sup>31)</sup>

### SSRI에 의한 항이뇨호르몬 부적절분비증후군의 위험 요인

고령 (≥65세)

여성

평상시 혈중 나트륨 수준이 낮은 경우

염분 조절 식이 (salt-restricted diet)

낮은 체질량 지수 (lower body-mass index)

이뇨제의 병용 (concomitant diuretic administration)

31) Drug-Induced Diseases, second edition, American Society of Health-System Pharmacists.



## 혈액학적 질환

**폐색전증**

Pulmonary embolism

**무과립구증**

Agranulocytosis

에티닐에스트라디올/드로스피레논 복합제 투여 후 폐색전증 발생  
메티마졸 투여 후 무과립구증 발생  
부작용에 대한 임상 정보



1

# 에티닐에스트라디올/드로스피레논 복합제 투여 후 폐색전증 발생

## 01>>> 경과 개요

신청인(여, 30대, 흡연력 없음, 신체질량지수 21.9kg/m<sup>2</sup>)은 12월 7일 월경곤란 증상으로 A 의원 내원하여 불규칙 월경 진단 하 에티닐에스트라디올/드로스피레논 복합제(ethinyl estradiol, drospirenone) 1일 1회 처방 받아 복용 시작함.

- 복용 59일째인 다음 해 2월 3일 경 처방받은 피임제 지속 복용 중 왼쪽 가슴 벽 쪽 통증 발생.
- 2월 17일 가슴 통증이 악화되어 B 상급종합병원 호흡기알레르기내과 입원. d-dimer ▲4.93μg/mL, CT 검사 시행 및 폐혈전색전증 및 이차적인 폐경색 확인되었으며, 급성 폐심장증에 대한 언급 없는 폐색전증 진단 하 항응고 치료 및 경험적 항생제 치료 시작.
- 입원 3일째 심호흡 또는 움직일 때 통증, 호흡곤란 있음.
- 입원 6일째 흉통 및 호흡곤란 호전 추세이며, 항응고제는 주사제에서 경구 제제로 전환함.
- 입원 17일째인 3월 5일, 증상 호전 양상으로 항응고제 등 처방 하 퇴원함.

## 02>>> 과거 병력

다낭성난소증후군, 상세불명의 불규칙 월경

## 03>>> 의심 의약품

에티닐에스트라디올/드로스피레논 복합제(ethinyl estradiol/drospirenone, 정제, 피임제)

## 04>>> 의심 부작용

폐색전증

## 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

### ① 시간적 관련성

- 특별 이상 없던 환자로 에티닐에스트라디올/드로스피레논 복합제 복용해오던 중, 폐색전증 발생하여 의약품의 투여와 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

### ② 근거문헌 등

- Drospirenone은 3세대 progesterone 제제로 혈전색전증의 고위험군으로 알려져 있음.
- 에티닐에스트라디올/드로스피레논 복합제(ethinyl estradiol/drospirenone, 정제, 피임제) 사용에 따른 폐색전증 유발 가능성이 국내 허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

### ③ 전문가 의견

- 과거 특별 이상 없던 환자로, 2월 3일 왼쪽 가슴 벽 쪽 통증이 발생하였고 통증 악화와 완화를 반복하던 중, 2월 17일 호흡기알레르기내과 입원하여 CT 검사 결과 폐색전증 진단 받았으며, 발생한 부작용은 폐색전증으로 볼 수 있음.

- 의심 약물의 노출시기와 의심 부작용 발생 시기가 일치하고 다른 의심 위험 요인이 뚜렷하지 않아 인과관계의 가능성이 높음.
- 에티닐에스트라디올/드로스피레논 복합제의 폐색전증 유발 가능성은 잘 알려져 있음.
- 환자 기저질환인 다낭성난소증후군은 심혈관계 위험을 높일 가능성은 있으나 다낭성난소증후군으로 인한 불규칙 월경치료를 위하여 에티닐에스트라디올/드로스피레논 성분을 사용함.
- 진료의 소견과 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 ‘에티닐에스트라디올/드로스피레논 복합제 사용에 따른 폐색전증’으로 일치함.

## 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 에티닐에스트라디올/드로스피레논 복합제 투여 후 발생한 폐색전증 치료를 위한 입원 진료비에 대하여 피해구제 진료비 지급 결정됨.

## 07>>> 사례의 특징

폐색전증의 임상 증상

사용이 증가하고 있는 피임제의 부작용 모니터링 중요성

## 부작용에 대한 임상 정보

### 01. 폐색전증 질환의 이해<sup>32)</sup>

#### 정의

폐에는 우심실로부터 나오는 폐동맥이 폐 전체에 걸쳐 분지되어 있으며, 이후 모세혈관을 지나 가스 교환을 하고 난 후 폐정맥을 통해 좌심방으로 들어가게 됩니다. 이 때, 심부정맥에 혈전이 생기고 이것이 우심방, 우심실을 거쳐 폐의 혈관으로 이동하여 폐의 혈관을 막은 상태를 폐색전증이라 합니다.

#### 원인

- 선천적 위험 요인

유전적 요인으로 혈액응고 시스템에 장애가 발생한 경우

- 후천적 위험 요인

고령, 이전의 심부정맥 혈전의 기왕력, 수술, 고정된 자세, 외상, 암, 항암제, 뇌졸중, 척수 손상, 중심정맥주사, 경구 피임약, 호르몬 치료, 임신, 심근경색, 울혈성 심부전, 혈전 정맥염, 흡연, 비만, 비행기 여행, 신증후군 등

#### 증상

호흡곤란, 빠른 호흡, 실신, 청색증, 흉막성 통증, 기침, 객혈 등의 증상을 나타낼 수 있습니다. 젊고 건강했던 환자는 폐색전증에도 증상이 심하지 않고 중등도의 운동 시에만 호흡곤란을 호소하는 경우도 있어 진단이 어려운 경우가 있습니다. 또한 폐색전증의 임상양상은 무증상부터 돌연사까지 다양하게 나타날 수 있으며, 실신의 원인중 하나이기도 합니다.

### 02. 경구피임약 복용 중 발생할 수 있는 부작용<sup>33)</sup>

- 다음과 같은 증상이 나타나면 병원에 내원합니다.

1. 알리지반응: 가려움, 얼굴, 손, 구강, 인후 부종, 호흡곤란
2. 가슴 통증, 객혈
3. 정신 혼미, 허약, 심박수 이상

32) 국가건강정보포털 의학정보(<http://health.cdc.go.kr/health/Main.do>)

33) Micromedex\_Patient Education\_Patient Handout

4. 소변색 변화, 식욕 저하, 황색 피부

5. 하지 통증, 갑작스러운 두통, 시야 및 보행 이상

(편두통의 발생빈도 및 그 심각성 정도가 증가할 시, 이는 뇌혈관계 질환의 전구증상일 수 있으므로 경구피임약 복용을 중단해야 합니다.)

6. 복통, 오심, 구토

7. 예상하지 못한 출혈

8. 급성 혹은 만성 간기능 장애

※ 혈전색전증은 심각한 합병증으로 진행되는 경우도 있기에 경구피임약 복용 중 혈전색전증을 의심할만한 증상이 나타난 경우 즉시 의료기관에 내원하여 의료진의 진료를 받는 것이 필요합니다.

### 03. 경구피임약 사용상의 주의사항

경구피임약의 에스트로겐 성분은 혈액 응고에 관여하는 인자의 양을 증가시켜 혈전이 생성될 확률이 증가하며, 혈전은 혈액의 흐름을 방해하거나 혈관을 막아 폐색전증, 심부정맥혈전증 등을 일으킬 수 있습니다.

경구피임약에 의한 혈전색전증의 위험성은 복용 첫 해에 가장 높습니다. 복합 경구 피임약 복용을 처음 시작하거나, 해당 피임약 혹은 다른 피임약 복용을 다시 시작한 후 (휴약기 4주 이상) 그 위험성이 증가합니다. 이러한 증가된 위험성은 주로 첫 3개월 동안 나타납니다.

ethinyl estradiol/progesterone로 구성된 복합 경구 피임제의 progesterone의 세대가 높아질수록, 혈전색전증의 위험이 높아집니다.<sup>34)</sup>

2세대 Progesterone	• dl-Norgestrel • Levonorgestrel
3세대 Progesterone	• Desogestrel • Gestodene • Norgestimate
4세대 Progesterone	• Drospirenone • Cyproterone acetate

정맥 또는 동맥 혈전성/혈전색전성 질환 또는 뇌혈관 질환의 위험성은 다음의 경우에 증가합니다.<sup>35)</sup>

34) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline, Fertil Steril 2017; 107:43.

35) 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>) : 의약품 허가사항 정보 참고

① 고령

② 35세 이상의 여성은 복합경구피임제 투여 시작 전에 심혈관계 질환 또는 정맥혈전색전증의 위험을 증가시킬 수 있는 기저 위험요인(예: 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 비만)을 고려해야 합니다.

③ 흡연 (흡연을 많이 할수록 그리고 나이가 많을수록 위험성은 더 증가합니다. 특히 35세 이후의 여성)

④ 가족력 (형제자매 또는 부모 중에 비교적 어린 나이에 정맥 또는 동맥 혈전색전증의 병력이 있었던 환자)

⑤ 유전적 또는 후천적 소인이 의심되는 경우, 경구 피임약 복용을 결정하기 전에 의사에게 조언을 구해야 합니다.

⑥ 비만 (신체질량 지수 30kg/m<sup>2</sup> 이상)

⑦ 이상지질단백혈증

⑧ 고혈압

⑨ 편두통

⑩ 판막심장병

⑪ 심방세동

⑫ 장기간 활동하지 않을 때, 대수술, 모든 하지수술, 또는 외상. 이러한 경우 경구 피임약의 사용을 중단하고 완전히 활동이 가능해 진 후 2주까지 복용을 재개하지 말아야 합니다.

이상 순환계 질환과 관련된 기타 의학적 상태는 당뇨병, 전신성 홍반성 루푸스, 용혈성 요독증후군, 만성 염증성 장질환(크론씨병 또는 궤양성 대장염) 및 겸상적혈구 질환을 포함합니다.

### 04. 경구피임약의 금기 사항<sup>36)</sup>

미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)의 피임제 사용기준 (Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, MEC)에 따르면 경구피임제 사용 금기 사항 (MEC category 4\*)은 다음과 같습니다.

\*A condition that represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used.

36) Curtis, K. M., Tepper, N. K., Jatlaoui, T. C., Berry-Bibee, E., Horton, L. G., Zapata, L. B., ... & Whiteman, M. K. (2016). US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports, 65(3), 1-103.

금기	근거
출산 후 21일 미만	<ul style="list-style-type: none"> <li>혈전위험도는 임신 중과 출산 직후 증가해있는데 출산 후 첫 일주일의 가장 높고, 출산 후 42일이 지나면 거의 기저치까지 감소합니다.</li> <li>따라서 이 시기에 사전피임제를 처방하는데 매우 신중을 기해야 합니다. 출산 후 21일까지는 임신을 할 확률이 매우 낮지만, 이후에는 계속 증가하고 첫 월경 전에 배란이 일어나는 경우가 매우 흔하므로 이 시기에도 반드시 피임을 고려해야 합니다.</li> </ul>
35세 이상 흡연자	흡연은 경구피임제로 인한 중증[심한 증상]의 심혈관계 이상반응(혈전[혈관 막힘]증 등)의 위험성을 증대시키며 이 위험성은 나이와 흡연량(1일 15개 이상)에 따라 증가되고, 특히 35세 이상의 여성에게 현저하게 나타납니다.
동맥경화성 심혈관질환 (atherosclerotic cardiovascular disease)자로 위험인자를 여러 개 가지고 있을 때	
고혈압: 수축기 혈압 160mmHg 이상 또는 이완기 혈압 100mmHg 이상, 혈관질환 (vascular disease)	사전 경구피임제를 복용하기 전 혈압을 확인하지 않은 여성의 경우 심근경색과 뇌졸중의 위험이 증가할 수 있어 복용 전 반드시 혈압을 확인해 보아야 하며 고혈압이 약물로 잘 조절되는 경우에는 그렇지 않은 경우에 비해 심근경색과 뇌졸중의 위험성이 감소합니다. 35세 이하이면서 잘 조절되는 고혈압을 가진 여성이라면 사전 경구피임제 복용을 고려해 볼 수 있으나 혈관합병증의 증거가 없어야 합니다.
급성 폐색전증(pulmonary embolism), 급성 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis) 및 재발 고위험군	급성 폐색전증, 급성심부정맥혈전증의 병력이 있거나 수술로 인해 장기간 움직이기 힘든 상태 등으로 인해 혈전 발생 위험이 높은 여성은 복합호르몬피임제 사용을 피해야 하며, 복합호르몬피임제를 사용하는 여성에게 혈전색전증 경고 신호에 대해 알리는 것이 필요합니다.
대수술(수술 후 장기간 움직이지 못할 때)	수술로 인해 장기간 움직이기 힘든 상태 등으로 인해 혈전 발생 위험이 높은 여성은 복합호르몬피임제 사용을 피해야 하며, 복합호르몬피임제를 사용하는 여성에게 혈전색전증 경고 신호에 대해 알리는 것이 필요합니다.
허혈성심장질환 또는 병력, 뇌졸중 병력	

분만 전후 심근병증: 중등도에서 중증으로 심장기능이 손상 6개월 미만의 심장기능이 정상이거나 경미하게 손상	
합병증 수반 판막성심장병	
혈전 형성 변이: factor V Leiden, prothrombin 변이, protein S, protein C, antithrombin 결핍	혈전 발생 위험을 증가시키는 다른 요인은 protein S, protein C, antithrombin이 결핍되거나 factor V Leiden, prothrombin 변이가 발생하는 경우입니다.
전신홍반성루푸스: antiphospholipid antibody 양성	
전조증상(aura)을 수반하는 편두통	전조증상이 있는 두통을 가진 여성이 사전 경구피임제를 복용하면 복용하지 않는 여성에 비해 허혈성 뇌졸중이 2~4배 더 많이 발생합니다. 국소신경학적 증상이 없는 편두통 환자의 경우 흡연을 하지 않고 건강한 35세 미만 여성이라면 사전 경구피임제를 고려해 볼 수 있습니다. 이런 환자에서 뇌졸중이 발생할 확률이 극히 미미하기는 하지만 그 영향이 매우 치명적이기 때문에 프로게스틴 단일 제제, 자궁내 장치 또는 콘돔과 같은 피임방법을 먼저 고려해야 합니다.
유방암	MEC에 따르면 유방암 병력이 있는 여성은 복합호르몬피임제를 사용해서는 안 되나 양성유방질환 또는 유방암 가족력이 있는 경우는 복용 금기는 아닙니다.
간세포 선종(hepatocellular adenoma), 간암, 심한(비대상성) 간경변	
합병증을 수반한 고형장이식	
망막 병증, 신경병증, 신장 병증을 수반하거나 혈관질환 또는 20년 이상 당뇨병을 앓은 당뇨병 환자: 심각도에 따라	피임제의 프로게스틴 성분에 따라 탄수화물 대사에 복합적인 작용을 하나 일반적으로 현재 사용되고 있는 저용량의 복합호르몬피임제는 혈당에 중요한 영향을 주지 않습니다. 그러나 20년 이상 당뇨병을 앓았거나 망막병증, 신경병증, 신장병증 등의 합병증이 있는 당뇨병환자는 복합호르몬피임제를 사용해서는 안 됩니다.
활동성 바이러스성 간염: 심각도에 따라	

※ 이밖에 경구피임약의 금기사항은 아래와 같습니다.

- 임신 담즙성 황달 또는 과거 호르몬 피임제 사용으로 인한 황달을 경험한 경우
- 췌장염 혹은 중증의 고중성지방혈증과 관련되어 있는 췌장염 병력
- 제대로 진단을 받지 않은 질 출혈이 나타나는 경우
- 임신했거나 임신으로 추정되는 경우
- 이 약의 주성분이나 부형제에 과민 반응을 나타내는 경우

## 2

## 메티마졸 투여 후 무과립구증 발생

### 01>>> 경과 개요

신청인(여, 60대)은 1월 25일 A 의원에서 갑상선 초음파 상 비대 보이며, T4=5.15ng/dl(정상치 0.76~1.7ng/dl), TSH=0.005μU/ml이하(정상치 0.27~4.2μU/ml)로, '상세불명의 갑상샘중독증' 진단 하 메티마졸(methimazole) 15mg 1일 2회 처방 받아 복용 시작함.

- 복용 50일째인 3월 15일, 발열(40.1℃), 설사 증상으로 B 상급종합병원 응급실 통하여 중환자실 입원. 메티마졸에 의한 호중구감소증 및 발열과 폐렴 소견으로 메티마졸 복용 중단 : WBC=0.45\*10<sup>6</sup>/mL(정상치 3.7~9.5\*10<sup>6</sup>/mL), Seg.Neu=4.5\*10<sup>6</sup>/mL(정상치 50~75\*10<sup>6</sup>/mL), ANC(Absolute neutrophil count)=20/μL(정상치 1600~7000/μL)
- 입원 2일째 패혈성 쇼크 소견으로 항생제 투약.
- 입원 6일째 의식저하 보였으며, 메티마졸에 의한 호중구감소증에 동반된 패혈성 쇼크 악화 가능성이 높은 소견 보임.
- 입원 67일째인 5월 20일, 요양병원으로 전원 및 외래 진료 지속.
- 6월 29일 증상 호전되어 퇴원함.

### 02>>> 과거 병력

특이 과거력 없음.

### 03>>> 의심 의약품

메티마졸(methimazole, 정제, 갑상선호르몬제)

### 04>>> 의심 부작용

무과립구증

### 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

#### ① 시간적 관련성

- 메티마졸을 복용해오던 중, 문헌에서 확인되는 무과립구증의 임상증상 및 검사 결과(발열, ANC=20으로 감소 등) 관찰되어 의약품의 복용과 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

#### ② 근거문헌 등

- 메티마졸에 의한 무과립구증의 부작용 발현율이 0.3~1%(micromedex)이고 메티마졸에 의한 상기 부작용은 치명적임이 알려져 있음.
- 메티마졸 사용에 따른 무과립구증 유발 가능성이 국내 허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

#### ③ 전문가 의견

- 진료의 소견 및 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 '메티마졸 사용으로 인한 무과립구증'으로 일치함.
- 신청인의 경우, 뚜렷한 기저질환 없던 환자가 갑상선기능항진증 진단 하 메티마졸 복용 후 ANC 20/ $\mu$ L로 매우 낮은 수치 보여서 메티마졸에 의한 무과립구증이 발생하였고 이로 인한 패혈성쇼크 발생한 가능성 높음.

### 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 메티마졸 투여 후 발생한 무과립구증의 치료를 위한 입원 진료비에 대하여 피해구제 진료비 지급 결정됨.

### 07>>> 사례의 특징

의약품부작용의 인지와 빠른 원인의약품 중단의 중요성

## 부작용에 대한 임상 정보

### 01. 약인성 무과립구증의 이해<sup>37)</sup>

#### 1. 정의

- 호중구감소증(neutropenia): 절대호중구수(ANC; absolute neutrophil count) 1500/μL 미만으로 정의됩니다.
- 무과립구증(agranulocytosis): 중증의 호중구감소증을 지칭하는 것으로 통용되며 문헌에 따라 ANC<100, ANC<200 또는 <500/μL로 정의된다. ANC가 1000/μL 이하로 떨어지면 감염의 위험성이 증가합니다.

#### 2. 임상증상<sup>38)</sup>

- 무과립구증은 일반적으로 유발 약물 투여 후 3개월 이내에 나타나며, 약물 투여 후 모니터링 과정에서 조기 발견된 경우에는 무증상인 경우가 많았습니다.
- 임상 증상은 주로 열을 동반하거나 동반하지 않는 구강 궤양으로 나타나지만, 갑작스럽게 발병하여 패혈증으로 이어질 수 있습니다.

#### 약인성 호중구감소증 및 무과립구증과 연관된 징후 및 증상

- |        |              |
|--------|--------------|
| • 열    | • 치은염/구강칸디다증 |
| • 오한   | • 인두염        |
| • 무기력증 | • 패혈증        |
| • 근육통  | • 부비동염       |
| • 쇠약   | • 구내염        |
| • 기관지염 |              |

#### 3. 위험인자

- 고령 : 무과립구증의 발병률은 나이가 들수록 급격하게 증가합니다. 어린이와 청년층은 전체 발생 건수 중 10% 가량만을 차지한 반면에 50세 이상은 50%를 차지합니다.

37) Drug-induced neutropenia and agranulocytosis, [https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-neutropenia-and-agranulocytosis?search=agranulocytosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-neutropenia-and-agranulocytosis?search=agranulocytosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

38) Drug-Induced Diseases, second edition, American Society of Health-System Pharmacists.

- 여성 : 무과립구증은 여성에서 거의 두 배 가량 많았으며, 이는 약 70%입니다.
- 약제 : 다음과 같은 11가지 약제에서 50%이상의 보고가 '확실히' 또는 '가능성 높음'이었습니다.  
\* carbimazole(갑상선호르몬제), clozapine(정신신경용제), dapsone(나병용제), dipyronel(진통제), methimazole(갑상선호르몬제), penicillin G(항생제), procainamide(항부정맥제), rituximab(항악성종양제), sulfasalazine(류마티스용제), propylthiouracil(갑상선호르몬제), ticlopidine(항혈소판제)  
※ 호중구감소증 발생 위험성이 높은 약제를 복용 중에는 정기적으로 혈액검사를 통하여 호중구감소증이 발생하는지 검토하는 것이 필요하고, 호중구감소증이나 호중구감소성 발열이 발생하는 경우 적절한 치료는 전문가에게 의뢰해야 합니다.

#### 4. 부정적 예후인자

- 65세 이상의 고령인 경우
- 진단 당시 ANC 100/μL 미만
- 패혈증, 패혈성 쇼크 등 중증의 병발성 감염으로 진행한 경우
- 신장, 심장, 호흡기, 전신염증성 질환 등의 기저질환을 가진 경우

### 02. 항갑상선제에 의한 무과립구증<sup>39)</sup>

- 항갑상선제에 의한 가장 심각한 부작용인 무과립구증(과립구<250/μL: 발생률 0.5~6%)은 치료 초기 3개월 이내에 주로 발생하며 40mg 이상의 메티마졸을 투여 받고 있는 40세 이상의 환자에서 발생률이 높습니다.
- 면역학적인 연관성이 보고되어 있으며 갑자기 발생하므로 정기적인 과립구 검사는 추천되지 않으나, 갑자기 고열과 인후통이 발생하면 즉시 약 복용을 중지하고 혈액검사를 받고, 의료진에게 적절한 치료를 받아야 합니다.

### 03. 한국인 항갑상선제 유발성 무과립구증 환자의 특징<sup>40)</sup>

- 대상 : 4개의 3차 병원에서 1997~2014년 동안 항갑상선제 유발성 무과립구증을 진단받은 환자(후향적 연구)

39) 약물치료학 part1, 제3개정. 한국임상약학회.

40) Kim, H. K., Yoon, J. H., Jeon, M. J., Kim, T. Y., Shong, Y. K., Lee, M. J., ... & Chung, J. H. (2015). Characteristics of Korean patients with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a multicenter study in Korea, Endocrinology and Metabolism, 30(4), 475-480.



- 진단 : 항갑상선제로 인한 무과립구증 진단 전 4일 동안(범위: 1~23) 48명의 환자에서 열과 인후통이 발생하였으며, 증상이 없는 6명의 환자는 검진 동안 혈액검사를 통해 진단받았습니다.
- 치료 기간 : 발생 전 평균적인 갑상선 치료 기간은 44일(범위: 4~3,808)이었고, 메티마졸과 프로필사이오우라실이 유사하였습니다. 발생시점의 분포는 30일 이내(27.8%), 60일 이내(64.8%) 및 90일 이내(75.9%)였습니다. 모든 환자는 즉시 항갑상선제를 중단하고 광범위 항생제로 치료 받았으며, 항갑상선제 투약 중단과 항생제 투약 후 1~20일(중앙값, 5.5)에서 ANC가 500이상으로 상승하였습니다.
- 회복 기간 : 평균회복기간은  $6.3 \pm 4.7$ 일(중앙값, 5.5)이었으며, 5일 이내에 회복된 환자 및 6일 이상이 걸린 환자로 비교하였을 때, 지연을 보인 환자군의 위험요인은 확인되지 않았습니다.
- 치명적 사례들 : 무과립구증환자 54명 중 입원 1일과 2일째 패혈증으로 4명의 환자(남자 1명, 여자 3명)가 사망하였습니다. 평균연령은  $41.0 \pm 19.9$ 세(21~62세)였습니다. 환자는 열이 발병한 후 4~7일 후에 패혈성 쇼크로 병원에 입원하였으며, 3명의 환자가 2개월 동안 메티마졸을 복용하였고, 1명의 환자는 입원 27일 전 프로필사이오우라실을 투약하기 시작하였습니다. 모든 환자는 균혈증이 있었으며, 배양균은 *P.aeruginosa*, *E.cloacae* 그리고 *S.pneumoniae*에 양성되었습니다.



## 근골격계 질환

턱 뼈 괴사증  
Osteonecrosis of the Jaw

리세드론산나트륨, 이반드론산나트륨 투여 후 턱 뼈 괴사증 발생  
부작용에 대한 임상 정보



# 1

## 리세드론산나트륨, 이반드론산나트륨 투여 후 턱 뼈 괴사증 발생

### 01>>> 경과 개요

신청인(여, 70대)은 1년 전 3월 11일 A 의원에서 ‘골다공증’으로 리세드론산나트륨(risedronate sodium, 정제, 골다공증치료제)을 처방받아 1정 1달 1회, 총 9회 복용 시작함. 1월 26일부터 약제 변경하여 이반드론산나트륨(ibandronate sodium, 정제, 골다공증치료제) 처방받아 1정 1달 1회, 총 18회 복용 하였음.

- 다음해 3월 11일 B 치과의원에서 4년 전 시술한 임플란트에 통증이 있어 제거함.
- 6월 3일 통증이 반복되며 양치 시 해당 부위에 피가 섞여 나오고 바깥쪽 잇몸을 손으로 만졌을 때 통증이 있다고 함.
- 7월 22일 지속적 통증과 고름과 진물 증상으로 C 치과의원 내원하였고, 해당 치과 의사 환자의 골다공증약 복용이 1년 이상임을 확인하고 비스포스포네이트 관련 턱 뼈 괴사(BRONJ, Bisphosphonate Related OsteoNecrosis of the Jaw) 의심 하 상급종합병원 의뢰함.
- 7월 23일 D 상급종합병원 치과 내원하여 아래턱의 골수염 진단 받음.
- 8월 6일 해당 부위 진물 발생하여 내원하였고 항생제, 소염진통제 처방받음.
- 8월 16일 아래턱 골수염 치료 위해 D 상급종합병원 치과 입원. 턱의 골수염 부골 적출술 후 합병증 없이 8월 19일 퇴원함.

### 02>>> 과거 병력

고혈압, 협심증

### 03>>> 의심 의약품

리세드론산나트륨(risedronate sodium, 정제, 골다공증치료제)  
이반드론산나트륨(ibandronate sodium, 정제, 골다공증치료제)

### 04>>> 의심 부작용

턱 뼈 괴사증(Osteonecrosis of the jaw)<sup>41)</sup>

### 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

#### ① 시간적 관련성

– 골다공증 치료 약물(비스포스포네이트 계열)을 2년 이상 장기 복용해오던 중, 관련문헌에서 확인되는 턱의 괴사증이 발생하여 의약품의 복용과 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

#### ② 근거문헌 등

- 비스포스포네이트 약제는 드물지만 턱 뼈 괴사 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 발치 등 치과시술을 받은 환자의 경우 그 부작용이 발생위험이 증가됨.<sup>42)</sup>
- 리세드론산나트륨, 이반드론산나트륨 사용에 따른 턱 뼈 괴사증 발생 보고가 국내 허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

#### ③ 전문가 의견

– 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 ‘리세드론산나트륨, 이반드론산나트륨 사용에 따른 턱 뼈 괴사’로 일치함.

41) MedDRA code: 턱 골 괴사(osteonecrosis of jaw)

42) 골다공증진료지침 2018, 대한골대사학회 지침서편찬위원회

- 해당 신청인의 임상양상은 비스포스포네이트(bisphosphonate) 계통의 의약품(리세드론산나트륨, 이반드론산나트륨)을 2년 이상 장기 복용해왔으며, 해당 증상은 통상적 구강 질환에 의한 골 괴사라기보다는 의약품에 의한 부작용으로써 턱 뼈 괴사증이 발생한 것으로 보는 것이 적절함.

## 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 리세드론산나트륨, 이반드론산나트륨 투여 후 발생한 턱 뼈 괴사 치료를 위한 입원 진료비에 대하여 피해구제 진료비 지급 결정됨.

## 07>>> 사례의 특징

근골격계 질환의 임상 경과  
비스포스포네이트 약제 복용 시 주의 사항

## 부작용에 대한 임상 정보

### 01. 약제 관련 턱 뼈 괴사증

(Medication-related Osteonecrosis of the jaw)<sup>43)44)45)</sup>의 이해

#### 1. 정의

- 턱뼈가 노출되어 있거나 구강 내 또는 구강 외 누공이 8주 이상 지속된 경우

#### 2. 관련 약제

- 비스포스포네이트(Bisphosphonates): 경구 제제보다 정맥 주사 제제를 사용할 때 턱 뼈 괴사증의 위험이 더 높습니다.
- 데노수맵(Denosumab): 고형암의 뼈 전이가 있는 환자에서 골 관련 질환 예방을 위해 사용되며, 매 4주마다 120mg 피하 투여 시, 턱 뼈 괴사증의 위험성이 비스포스포네이트 정맥 투여 보다 약간 더 높게 나타납니다.

#### 3. 역학

##### 1) 유병률

대부분의 국외연구에서는 0.001% 이하로 매우 낮습니다. 국내 15개 종합병원의 공동연구 자료에서 비스포스포네이트 관련 턱 뼈 괴사증의 빈도는 0.04%(1명/2,300명)로 추산되나 추가연구가 필요합니다. 종양환자에서 비스포스포네이트 관련 턱 뼈 괴사증 유병률은 1.7% 까지 보고되며 골다공증 환자에서보다 높습니다.

##### 2) 발생률

경구 비스포스포네이트 치료 환자에서 턱 뼈 괴사 발생률은 1.04-69명/100,000 patient-

43) 골다공증진료지침 2018, 대한골대사학회 지침서편찬위원회

44) Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O'Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. Journal of oral and maxillofacial surgery, 72(10), 1938-1956.

45) [https://www.uptodate.com/contents/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-in-patients-with-cancer?search=Medication-related%20osteonecrosis%20of%20the%20jaw%20in%20patients%20with%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-in-patients-with-cancer?search=Medication-related%20osteonecrosis%20of%20the%20jaw%20in%20patients%20with%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

years, 주사제 치료 환자에서의 발생률은 0~90/100,000 환자-년(patient-years)입니다. 비스포스포네이트의 경우 대개 투약기간 4년을 기점으로 발병이 갑자기 증가합니다.

#### 4. 병인

비스포스포네이트 투여 후 턱뼈에서만 특이적으로 골괴사가 나타나는 이유에 대하여 다양한 가설이 제시되고 있으나 파골세포 및 골대사 억제, 감염 또는 염증에 대한 국소조직의 반응에 관여, 신생혈관 형성 억제에 의한 혈류저하, 상피세포 등의 연조직에 대한 독성으로 골노출 초래, 면역 체계에 대한 영향, 미세골절의 치유 억제 등 여러 기전의 복합적인 작용에 의한 것으로 추정됩니다.

#### 약제 관련 턱 뼈 괴사증 위험 인자

##### 가. 국소적 위험요인

- ① 발치, 치과 임플란트 시술 등의 치조골을 침범하는 구강 내 수술
- ② 국소 해부학적으로 돌출된 골표면이 비교적 얇은 점막으로만 덮여있어 틀니, 양치질, 단단한 음식 섭취 등으로 지속적인 자극이 가해질 경우 골표면이 노출되고 턱뼈괴사가 발생할 수 있음
  - 하악 골융기
  - 악설골근 부착부(mylohyoid ridge)
  - 구개골융기
- ③ 동반 구강 질환이 있는 경우
  - 치주질환 및 치아, 치주 농양, 치근단 병소

##### 나. 전신적 위험요인

- ① 골흡수억제제나 혈관신생억제제의 사용기간이 긴 경우
- ② 스테로이드 제제를 동반 사용한 경우
- ③ 고령
- ④ 당뇨병이 동반된 경우
- ⑤ 흡연자
- ⑥ 특정 유전적 인자를 가진 경우

#### 5. 예방

- 1) 골다공증 치료를 받는 모든 사람은 턱뼈괴사에 대하여 설명하고 예방을 위하여 구강위생상태를 건강하게 유지하고 정기적으로 치과검진을 받도록 합니다. 스케일링, 근관(신경)치료 등 일반적인 치료는 그대로 받도록 합니다.
- 2) 골절 위험도에 따른 접근 : 턱뼈괴사의 위험이 높으면서 골절위험도 (10년 FRAX(Fracture Risk Assessment Tool) <10%, 10~20%)가 낮으면 골다공증 치료제를 중단합니다. 골절위험도 (10년 FRAX 20%)가 높고 침습적인 치과치료를 해야 한다면 비스포스포네이트나 데노수맙의 중단을 고려합니다. 중단기간 동안에 금기가 아니면 테리파라타이드(teriparatide) 투약을 고려할 수 있습니다. 기존 약제의 재투여는 대개 골치유가 완성되는 1~2개월 뒤에 재개합니다. 턱뼈괴사의 위험이 낮으면서 골절위험도가 높으면 골다공증 치료를 그대로 유지합니다.
- 3) 암 치료 시 비스포스포네이트나 데노수맙을 사용하는 환자는 반드시 금연하고 투약 전에 치과검진과 치과 파노라마 영상을 통해 진단 후 턱 뼈 괴사의 원인이 될 수 있는 치아의 발치와 임플란트와 같은 침습적인 치과치료를 가급적 완료하고 난 뒤에 투약하는 것을 권유합니다.
- 4) 골다공증치료제 중 비스포스포네이트 계열의 약물이나 뼈전이 치료에 사용되는 데노수맙을 주사 맞은 환자 중 구강 내 궤양이 발생하거나 통증, 농양 발생, 심한 구취, 치아 동요도, 감각이상 발생 시 치과(구강악안면외과 전문의)에서 치료를 받을 것을 권유합니다.

#### 02. 골다공증 치료제 중 비스포스포네이트 제제 복용법<sup>46)</sup>

- 1) 비스포스포네이트의 장내 흡수를 최대화하기 위해 아침 식전 최소 30분 전에 200mL 이상의 물과 함께 복용합니다.
- 2) 식도염 유발을 예방하기 위해 투약 후 1시간 가량 눕지 않도록 합니다.
- 3) 구강인두의 궤양이 발생할 수 있으므로 씹거나 빨아먹어서는 안 됩니다.
- 4) 우유나 유제품, 주스, 광천수, 보리차, 커피, 칼슘, 철분제, 제산제 등은 약물의 흡수를 방해하므로 투약 후 최소 1시간이 지난 후 섭취합니다.

46) 골다공증 진료지침 2019, 대한골대사학회 지침서 편찬위원회



## 기타 부작용

페렴구균단백접합백신 투여 후 연조직염 발생

예방접종 주의사항 및 심각한 이상반응의 보상

에탐부톨 투여 후 눈의 장애 발생

에탐부톨 사용 시 주의 사항

케토롤락트로메타민 투여 후 아나필락시스성 쇼크에 의한 사지마비의 장애 발생

부작용에 대한 임상 정보

# 1

## 폐렴구균단백접합백신 투여 후 연조직염 발생

### 01>>> 경과 개요

신청인(여, 60대)은 6월 11일 폐렴 예방접종을 위해 A 보건소 내방하였음. 예진 후 좌측 상완부에 폐렴구균단백접합백신(폐렴백신) 62.8μg(0.5ml)을 1회 근육 주사함.

- 투여 6일 후 발적과 통증으로 A 보건소 재내방하여 연조직염 의증 진단받음.
- B 종합병원으로 입원하여 근골격계초음파 시행. 좌측 상완부 피하 연조직의 부종 및 에코발생(echogenicity) 증가 소견. (검사결과) CRP 1.67mg/dl(참고치: 0~0.5), ESR 55mm/hr(참고치: 0~20)
- 항생제 및 소염진통제 등 투여하여 치료하였으며, 입원 8일 째 호전되어 퇴원함.

### 02>>> 과거 병력

당뇨, 고지혈증, 고혈압

### 03>>> 의심 의약품

폐렴구균단백접합백신(주사제, 폐렴백신)

### 04>>> 의심 부작용

연조직염

### 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

#### ① 시간적 관련성

- 좌측 어깨 부위 접종 후, 접종 부위의 통증 및 발적 소견으로 의약품과 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

#### ② 근거문헌 등

- 폐렴구균단백접합백신 접종에 따른 연조직염 유발 가능성이 국내 허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.
- 「예방접종 대상 감염병의 역학과 관리」<sup>47)</sup>에 따르면, 폐렴구균단백접합백신 접종 후 국소반응은 피접종자의 10~20%에서 나타나는 것으로 알려짐.

#### ③ 전문가 의견

- 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과, 진료의의 소견인 ‘폐렴구균단백접합백신 사용에 따른 연조직염’과 의견 일치하였음.
- 접종 부위에 통증과 발적이 있었으며, 근골격계 초음파 시행으로 연조직염을 확인함.
- 연조직염의 진단 및 치료를 위한 입원진료비(혈액검사, 초음파검사, 약물치료 등)는 적절하였으나, 복부초음파 검사비용 등 연조직염 진단 및 치료와 관련성이 낮은 비용은 제외하는 것이 적절하다는 전문위원회의 일치된 의견.

47) 예방접종 대상 감염병의 역학과 관리 : 예방접종 실시 기준 및 방법, 질병관리본부, 2017.4.

## 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

폐렴구균단백접합백신 투여 후 발생한 연조직염 치료를 위한 입원 진료비에 대하여 피해구제 진료비 지급 결정됨.

## 07>>> 사례의 특징

백신으로 인한 부작용 및 예방접종 피해구제 보상 소개  
부작용 치료와 관련이 낮은 비용의 제외 등 진료비 산정 범위 이해

## 부작용에 대한 임상정보 (예방접종 주의사항<sup>48)</sup> 및 이상반응의 보상 내용 포함)

### 01. 예방접종 전 확인하여야 할 백신 접종금기 및 주의사항

- 1) 접종 당일 아픈 곳이 있는지
- 2) 약이나 음식물(계란 포함) 혹은 백신 접종으로 두드러기 또는 발진 등의 알레르기 증상을 보인 적이 있는지
- 3) 과거에 예방접종 후 이상반응이 생긴 적이 있는지 확인(해당 예방접종명 확인)
- 4) 천식 및 폐질환, 심장질환, 신장질환, 간질환, 당뇨 및 내분비 질환, 혈액 질환으로 진찰 받거나 치료받은 일이 있는지
- 5) 경련을 한 적이 있거나 기타 뇌신경계 질환(길랭-바레 증후군 포함)이 있는지
- 6) 암, 백혈병 혹은 면역계 질환이 있는지(해당 병명 확인)
- 7) 최근 3개월 이내에 스테로이드제, 항암제, 면역억제제, 방사선 치료를 받은 적이 있는지
- 8) 최근 1년 동안 수혈을 받았거나 면역글로불린을 투여 받은 적이 있는지
- 9) 최근 1개월 이내에 예방접종을 한 일이 있는지(해당 예방접종명 확인)
- 10) (여성) 현재 임신 중이거나 또는 다음 한 달 동안 임신할 가능성이 있는지

### 02. 예방접종 후 이상반응<sup>49)</sup>

#### 1. 정의

예방접종 후 발생하는 모든 원하지 않는 이상 증상 또는 질병으로, 실제 백신이나 예방접종 행위가 원인이 되어 발생한 반응과 우연한 시간적 일치로 인한 반응 모두 포함됩니다. 대부분의 이상반응은 경미하지만, 대규모의 많은 사람이 백신을 접종받기 때문에 드문 확률로 나타나는 중증 이상반응도 일어날 수 있습니다.

#### 2. 이상반응 종류

이상반응		정의	대표적인 백신
국소반응	심한 국소 반응	접종부위 중심으로 발적, 부종과 함께 다음 소견이 나타나는 경우 - 접종부위에서 가장 가까운 관절 부위 너머까지 부종이 나타남 - 통증, 발적, 부종 등이 3일 이상 지속되는 경우 - 입원치료가 필요한 경우	모든 백신
	주사 부위 농양	접종부위에 체액이 고이거나 배출되는 경우 감염의 증거 (예: 화농, 염증소견, 발열, 균배양) 있을 시 세균성, 없을 경우 무균성	모든 백신

전신 반응	발열	직장체온 38도 이상인 경우	모든 백신
	지속적인 울음	3시간 이상 달래지지 않는 울음이 지속되는 경우	디프테리아 · 파상풍 · 백일해(DTP)
	관절통	관절 통증이 대개 사지의 작은 관절에서 발생함	홍역 · 유행성이하선염 · 풍진(MMR)
	아나필락시스	예방접종 직후 순환기 기능부전 (예: 의식혼탁, 저혈압, 말초맥박소실, 말초혈액 순환부전으로 인한 차갑고 축축한 손발)이 나타나고, 기관지 연축, 후두 연축/부종 등으로 호흡곤란을 초래 하는 경우도 있음	모든 백신
	상완신경염	다른 신경계 침범없는 팔/어깨 신경 기능 장애로 접종 부위 팔 또는 반대쪽, 양팔에 증상이 발생할 수 있음	파상풍
	경련	국소 신경학적 증상이나 증후를 동반하지 않은 전신 발작이 발생한 경우 열을 동반한 경련: 직장체온이 38도 이상일 경우	모든 백신, 특히 백일해, 홍역 백신
	혈소판감소증	혈소판 수가 50,000/ml 이하로 떨어지는 경우	홍역 · 유행성이하선염 · 풍진(MMR)
	림프절염 (화농성 림프절염 포함)	적어도 한 개 이상의 림프절이 1.5cm 이상 (어른 손가락 굵기 정도) 커지거나 림프절에 체액이 유출되는 구멍이 형성된 경우 거의 대부분 BCG접종에 의하여 발생하며, 접종 후 2~6개월 사이에 접종부위와 같은 쪽 (대부분 거드랑이)에 나타남	BCG
	BCG 골염/골수염	뼈에 발생하는 염증으로 BCG백신 균주 (Mycobacterium bovis)가 분리되어 확인	
	전신 파종성 BCG 감염증	BCG 접종 후 1~12개월 이내 발생하는 전신 감염으로 BCG백신 균주(Mycobacterium bovis) 분리로 확인된 경우, 대개 면역저하자에게 발생함	BCG
	길랑-바레 증후군	인체의 면역체계가 말초신경 또는 뇌신경을 공격하여 발생하는 신경의 염증성 질환으로 수 시간 또는 수일에 걸쳐 감각 및 근육마비가 진행함	인플루엔자(불활성화 백신)
	뇌병증	예방접종 후 급성으로 발생하면서 다음 소견 중 2가지 이상을 동반한 경우 - 발작 - 1일 이상 지속되는 의식 혼탁 - 1일 이상 지속되는 특이 행동 백신과 연관성을 갖기 위해서 DTP는 48시간, MMR/measles은 7~12일 이내 발생해야 함	홍역, 백일해 백신
	저긴장성 저반응성 에피소드(Hypotonic, hypo responsive episode, HHE) 또는 쇼크하탈	10세 이하 소아에서 예방접종 후 48시간 이내(대개 12시간 이내) 갑자기 발생하며, 1분에서 수 시간 지속될 수 있음. 다음 소견이 모두 나타나야 함 • 긴장저하 / 반응저하 • 창백 또는 청색증 또는 관찰/기억 기능상실	대부분 디프테리아 · 파상풍 · 백일해(DTP), 드물게 다른 백신도 가능
	눈호흡증후군 (Oculo-respiratory syndrome)	예방접종 후 24시간 이내 눈 충혈, 호흡기 증상(호흡곤란, 목의 압박, 가슴통증), 얼굴 부종이 발생하는 것으로, 캐나다에서 2000년에 인플루엔자 접종 후 처음 보고됨	인플루엔자 (불활성화 백신)

## 3. 이상반응 원인 분류

이상반응 원인 구분		정의
백신 구성물질 관련 반응 (vaccine product-related reaction)		백신 고유의 구성 물질에 의한 이상반응
백신 결함에 의한 반응 (vaccine quality defect-related reaction)		백신 생산에 결함이 발생한 백신을 접종하여 유발되는 이상반응 (주사 기구 결함 포함)
예방접종 오류 (immunization error-related reaction)	백신 준비오류	백신 운반, 보관, 다루는 과정 중 적정보관 온도를 벗어난 경우 유효기간 지난 백신을 사용한 경우
	피접종자 선별 오류 접종	금기자에게 접종한 경우 권장 접종 용량, 스케줄(횟수 등)과 달리 접종한 경우
	백신 접종과정 오류	다른 희석액을 사용하거나 의도치 않은 백신을 접종한 경우 잘못된 무균기술로 인한 경우
예방접종관련 불안반응 (Immunization anxiety-related reaction)		예방접종에 관한 불안함으로 야기되는 이상반응
우연한 반응 (coincidental reaction)		백신 구성물질, 예방접종 오류, 예방접종관련 불안함 이외의 원인으로 발생하는 이상반응

## 03. 예방접종 후 발생한 심각한 이상반응의 보상

	국가예방접종 비대상 백신 (non-NIP, non-National Immunization Program)	국가예방접종 대상 백신 (NIP, National Immunization Program)
정의	NIP로 지정되지 않은 백신 예: 대상포진 백신, 사람유두종바이러스 백신* 등	「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 명시된 예방접종
보상 제도	[식품의약품안전처] 및 [한국의약품안전관리원]에서 운영하는 '의약품 부작용 피해구제 제도'를 통하여 보상받을 수 있습니다.	[질병관리청]의 '국가예방접종 피해보상 제도'를 통하여 보상받을 수 있습니다.

\* 백신 종류에 따라 상이(2가, 4가 백신은 NIP, 9가 백신은 non-NIP)



#### 04. [참고] 주사 부위 반응 vs. 연조직염에 대한 이해<sup>50)</sup>

※ 일반적으로 백신 접종 후 발생하는 국소반응은 백신 자체의 면역반응인지 또는 접종 후 발생한 이차적인 세균감염에 의한 것인지 감별에 따라 대응 방향이 결정되므로 감염내과 등 관련 분과와 협의하시기 바랍니다.

	주사 부위 반응	연조직염
특징	접종 이후 몇시간 동안 압통이 있으며, 홍반이 커짐에 따라 압통은 경감됨	홍반이 커짐에 따라 압통도 증가함
	접종 이후 24시간내 미열 발생 가능	보통 지속적인 고열, 권태감, 무기력
	국소적인 림프절병증이 발생할 수 있으며, 대개 압통은 없음	림프절염 또는 압통 등이 동반될 수 있음
	팔의 움직임 제한은 드물	팔의 움직임 제한이 흔함
주요 약물 치료	비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 스테로이드 치료 등	항생제 치료 등

48) 질병관리본부, 예방접종대상 감염병의 역학과 관리 제5판. 충북, 2017

49) 질병관리청, 예방접종 도우미, <https://nip.kdca.go.kr/irgd/index.html>

50) Injection site reactions, information sheet, NCIRS, <https://www.ncirs.org.au/fact-sheets-faqs/injection-site-reactions>

## 2

### 에탐부톨 투여 후 눈의 장애 발생

#### 01>>> 경과 개요

신청인(여, 50대, 157cm/54kg)은 2월 25일에 시행한 흉부 CT(컴퓨터단층촬영) 검사 및 항산균 검사에서 비결핵성 마이코박테리아가 검출되었으며 비정형 결핵으로 진단됨.

- 4월 1일 A 상급종합병원 호흡기내과에서 에탐부톨염산염(ethambutol hydrochloride), 클라리트로마이신(clarithromycin) 1정 2회, 시메티딘(cimetidine), 벤프로페린염산염(benproperine hydrochloride) 1정 3회 투여를 포함한 약물 치료를 시작함.
- 10월 8일 해당 의약품을 지속적으로 복용하던 중 시력저하를 호소하며 B 상급종합병원 안과를 내원함.  
시력 검사 결과 우안 0.08, 좌안 안전수지\*로 저하되었고, 시야 검사 상 반맹\* 관찰되었으며 '에탐부톨에 의한 시신경병증 및 시력저하'의심되어 당일 부터 에탐부톨염산염(ethambutol hydrochloride) 복용 중지 권고됨(에탐부톨 193일간 복용 지속한 시점).
- 다음 해 6월 장애인복지법에 따라 시각장애를 판정받았으며 지속적인 치료에도 불구하고 시력저하 지속(7월, 시력: 우안 FC30cm, 좌안 FC30cm)되며 호전되지 않음.

\* 안전수지: 30cm 앞에서 손가락을 셀 수 있는 정도의 시력

반맹(hemianopsia): 시야의 반 정도가 결손되어 보이지 않는 경우



## 02>>> 과거 병력

폐결핵

## 03>>> 의심 의약품

에탐부톨(ethambutol, 정제, 항결핵제)

## 04>>> 의심 부작용

독성시신경병증, 시신경 위축

## 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

### ① 시간적 관련성

- 에탐부톨을 복용해오던 중, 관련문헌에서 확인되는 시력저하가 발생하여 의약품의 복용과 부작용 발현 사이의 시간적 선후관계가 인정됨.

### ② 근거문헌 등

- 문헌고찰에 따르면, 에탐부톨은 독성 시신경 병증을 야기하는 약물로 잘 알려져 있으며 복용 후 4~12개월에 주로 시력 장애가 발생하고, 용량과 기간에 의존적으로 독성이 발생하여 25mg/kg/day에서는 5~6%, 15mg/kg/day 이하에서는 1% 발생률을 나타내는 것으로 보고되고 있으며, 신청인은 15mg/kg/day로 복용하였음.
- 에탐부톨을 중지한 이후에도 시력 호전을 보이지 않는 경우가 있는 것으로 알려져 있음.
- 에탐부톨 사용에 따른 시력저하, 중심 암점, 시야 협착, 색감각 이상 등의 시력장애 유발 가능성이 국내 허가사항 내 이상반응으로 기재되어 있음.

### ③ 전문가 의견

- 신청인의 경우, 비결핵성 마이코박테리아 치료를 위하여 에탐부톨 복용 이후 6개월이 경과한 시점에 시력저하를 호소하였으며, 에탐부톨에 의한 시신경 병증을 의심하여 진행한 10월 8일 안과 검사 상 시력저하, 양측반맹 의증에 해당하는 시야 협착 소견을 보였음. 약제를 중지한 이후에도 시야 협착의 악화 및 중심 암점<sup>51)</sup> 관찰, 시력 악화가 진행되었으며, 시유발전위<sup>52)</sup> 검사 상 시신경 기능 저하 소견 등을 보임.
- 진료의 소견 및 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 '에탐부톨 사용에 따른 시력저하' 및 이로 인한 시력 장애 발생으로 일치함.

## 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 에탐부톨 투여 후 발생한 시력저하, 시야 협착 및 눈의 장애에 대하여 피해구제 장애일시보상금 지급 결정됨.

## 07>>> 사례의 특징

의약품부작용으로 인한 장애 발생 사례  
결핵치료제 부작용 모니터링의 중요성

51) 중심 암점 : 시야의 중심에 까만 점처럼 안보이는 부분이 생기는 것을 말함

52) 시유발전위 : 섬광이나 무늬를 바꾸어 가면서 각각의 눈을 자극하여 후두부에서 기록되는 전위를 측정할 값

## 에탐부톨 사용 시 주의 사항<sup>53)</sup>

### 01. 에탐부톨 사용 시 일반적 주의

- 1) 때때로 시력장애가 나타날 수 있으므로 투여 중에는 환자를 항상 관찰하고 복약지도를 충분히 하여 시력장애의 징후가 발견되는 경우에는 즉시 투여를 중지합니다.
- 2) 시력장애는 한쪽 눈씩 일정한 거리에서 매일 아침 읽는 것으로 조기발견이 가능합니다.
- 3) 투여개시 전에 반드시 시력검사 및 외안검사를 실시합니다. 투여 중에는 정기적으로 안과검사를 실시하고 이상이 발견된 경우에는 즉시 투여를 중지하고 정밀검사를 실시합니다. 간단한 안과검사로는 다음과 같은 방법이 있습니다.
  - ① 시력검사표를 이용한 시력검사
  - ② 손가락을 이용한 시야협착검사
  - ③ 중심암점계를 이용한 검사
  - ④ 안저검사
  - ⑤ 색맹표를 이용한 검사
- 4) 고령자에 투여하는 경우에는 시력검사를 특히 신중히 해야 합니다.
- 5) 약물축적에 따른 신기능 저하가 나타나는 경우에는 신손상 정도에 따라 투여간격을 연장합니다.
- 6) 기저질환이 있거나 신기능 저하가 있는 고령자의 경우 에탐부톨 처방 전 안과 검사를 시행하고 정기적으로 안과 진료를 권장합니다.

### 02. 에탐부톨과의 의약품 상호작용

- 1) 시력장애는 리팜피신에 의해 증강될 수 있으므로 병용할 경우는 충분히 관찰하고 신중 투여합니다.

### 03. 에탐부톨의 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신 중 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여합니다.
- 2) 이 약은 모유 중으로 이행하므로 수유부에 투여하는 것을 피하고 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중지합니다.

### 04. 에탐부톨의 소아에 대한 투여

- 1) 영아, 유아에 대한 투여는 안전성이 확립되어 있지 않으므로 원칙적으로 투여하지 않습니다.
- 2) 12세 미만의 소아에는 투여하지 않는 것이 바람직합니다(시력장애의 조기발견이 어려움).

### 05. 에탐부톨의 고령자에 대한 투여

- 1) 일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있는 경우가 많아 이상반응이 발현되기 쉬우므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여합니다.
- 2) 고령자에게는 시력장애가 나타나기 쉬우므로 정기적으로 안과검사를 실시하고 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 신중히 투여합니다.

53) 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)

# 3

## 케토롤락트로메타민 투여 후 아나필락시스성 쇼크에 의한 사지마비의 장애 발생

### 01>>> 경과 개요

신청인(여, 50대)은 7월 26일 배뇨곤란(빈뇨, 잔뇨감)으로 A 병원 응급실 내원함.

- 7월 26일 소변검사 시행 후 급성 요로감염 의심 하 통증 조절 목적으로 수액 및 케토롤락트로메타민(ketorolac tromethamine) 30mg/ml, 1ml 1회 정맥 투여 함. 약물 주입하자마자 답답함과 호흡곤란 호소, 청색증 나타났으며 의식 저하되며 맥박 소실 등 혈압 떨어짐. 기도확보 및 산소주입, 수액과 에피네프린 지속 투여하였으며 B 상급종합병원 응급실 전원.
- 7월 27일 상세불명의 심장정지, 저산소뇌손상, 아나필락시스, 요로감염 의증 진단 하 중환자실 입원 치료 하였으나 저산소성 뇌손상으로 사지마비 발생함
- 9월 7일 포괄적인 재활 치료위해 C 요양병원으로 전원하여 입원 치료.
- 3년 후 8월 수정바텔지수 4점으로, 불수의적 움직임 동반되어 보행과 모든 일상생활 동작 수행 시 타인의 전적인 도움이 필요한 일상생활정도 소견 보임.

### 02>>> 과거 병력

특이 과거력 없음.

### 03>>> 의심 의약품

케토롤락트로메타민(ketorolac tromethamine, 주사제, 해열진통소염제)

### 04>>> 의심 부작용

아나필락시스 쇼크로 인한 사지마비의 장애

### 05>>> 의약품 부작용 전문위원회 자문 및 종합의견

(의약품과 부작용 간의 인과관계가 있는 것으로 판단한 근거)

#### ① 시간적 관련성

- 케토롤락트로메타민 투여 후, 관련문헌에서 확인되는 아나필락시스성 쇼크의 임상증상(호흡곤란, 혈압감소, 맥박소실, 혈압 감소 등)이 발생하여 의약품의 투여와 부작용 발현 사이의 시간적 선후 관계가 인정됨.

#### ② 근거문헌 등

- 케토롤락트로메타민 사용에 따른 아나필락시스성 쇼크 유발 가능성이 국내 허가사항 내 이상 반응으로 기재되어 있음.

#### ③ 전문가 의견

- 의약품부작용 전문위원회의 자문 결과가 '케토롤락트로메타민 사용에 따른 아나필락시스성 쇼크 및 이로 인한 저산소성 뇌손상'으로 일치함.
- 케토롤락트로메타민 투여 후 의식저하, 호흡곤란, 맥박소실 등이 동반되는 임상 양상이 아나필락시스성 쇼크에 해당함.
- 케토롤락트로메타민 투여 후 발생한 아나필락시스성 쇼크로 인해 저산소성 뇌손상이 유발되었고 뇌 손상 후 회복되지 않는 사지마비의 장애가 지속되는 고착된 상태로 보인다는 전문위원회 자문의견 제시됨.
- 아나필락시스 쇼크로 인한 치료를 시작한 당일로부터 3년 이상 경과한 현 시점까지 경과 관찰 및 보존적인 치료를 지속했음에도 지속적 식물상태 또는 이에 준하는 상태로 생명유지를 위한 모든 기본적인 일상생활을 타인에게 전적으로 의존하고 있으며, 향후 호전 가능성이 매우 희박할 것으로 추정되므로 「의약품부작용피해구제 장애등급 세부판정지침」에 따른 지체의 장애 중 「사지마비 장애」에 해당한다는 점에서 전문위원회의 자문의견이 일치함.

## 06>>> 의약품 부작용 심의위원회 결과

의약품 부작용 심의위원회 의결 결과, 케토롤락트로메타민 투여 후 아나필락시스 쇼크가 발현되었고, 이로 인한 사지마비 장애 발생한 본 사례에 대하여 피해구제 장애일시 보상금 및 진료비 지급 결정됨.

## 07>>> 사례의 특징

의약품부작용 피해구제 지급건의 다빈도 부작용 사례  
의약품부작용으로 인한 장애 발생 사례

## 부작용에 대한 임상 정보

### 01. 저산소성 허혈성 뇌병증의 합병증<sup>54)</sup>

저산소성 허혈성 뇌병증은 다양한 원인으로 뇌세포에 산소 전달이 감소하게 되어 발생하는 뇌의 손상으로 다양한 원인에 의해 발생합니다. 저산소성 허혈성 뇌병증은 저산소증의 정도 및 시간에 따라 다양한 임상 양상과 중증도를 보여주게 되며 여러 합병증이 특징적인 임상 양상들과 결부되어 나타나게 됩니다. 저산소성 허혈성 손상은 대뇌에서 저산소증에 대한 예민도와 저항성이 조직에 따라 달라서 불규칙한 뇌의 손상이 나타나게 됩니다. 일반적으로 뇌간은 대뇌에 비해 저산소증에 좀 더 잘 견디는 것으로 알려져 있어서, 뇌간 반사는 어느 정도 잘 유지되지만, 대뇌의 기능이 상대적으로 심하게 손상된 양상을 보이게 됩니다.

저산소성 허혈성 뇌병증은 손상의 강도 및 시간에 따라 다양한 임상양상 및 합병증을 동반하게 됩니다. 손상강도에 따라 대뇌, 특히 헤마체, 소뇌, 신피질, 혈관의 분기점 지역 및 기저핵의 손상이 다양하게 나타나면서 합병증으로는 각성 상태의 저하, 식물인간 상태, 뇌전증, 자율신경계 부전, 운동장애 등이 동반되게 됩니다.

저산소성 손상에 대한 뇌 부위의 저항성의 차이는 다양한 임상 양상의 차이를 가져오게 되며, 식물인간과 같은 각성상태의 저하, 인지 저하, 뇌전증, 자율신경계 부전, 운동장애 등의 다양한 형태의 임상 증상 및 합병증을 유발하게 됩니다.

54) Lim, S. H. (2014). Common Complications after Hypoxic-ischemic Encephalopathy. Brain & Neurorehabilitation, 7(1), 10-15. (<http://dx.doi.org/10.12786/bn.2014.7.1.10>)



# IV

## 의약품 부작용 재발 예방 노력

### 1. '의약품 부작용 카드'발급



## ‘의약품 부작용 카드’ 발급

### 피해구제 보상 받은 환자 대상 의약품 사용 주의정보 제공

한국의약품안전관리원은 의약품 부작용 피해 재발 방지를 위해 부작용 발생이 우려되는 의약품 성분 등이 기재된 ‘의약품 부작용 카드’를 제공하고 있습니다.

- 발급 대상 : '16년도부터 의약품 부작용 피해구제 제도를 통해 장애일시보상금 및 진료비 보상을 받은 환자
- 기재 사항 : 의약품부작용 심의위원회 심의 결과 최종 확정된 다음의 사항
  - ▲ 의심 의약품(성분)명, ▲ 의심 부작용명, ▲ 부작용 발생일, ▲ 발급일 등
- 의약품 부작용 카드 견본

성명 김OO	성별 남	생년월일 YYYY-MM-DD
의심약품(성분)명	항생제(○○계열)	
의심 부작용명	아나필락시스 쇼크	
발생일 YYYY-MM-DD	발급일 YYYY-MM-DD	

의약품 부작용 카드

의약품 부작용 피해구제급여를 지급 받은 환자는 의약품 부작용 카드를 제공 받고 있습니다. 그간 지역의약품안전센터에서도 약물 부작용에 대해 향후 동일 약물 또는 유사 계열 처방 시 주의하도록 약물안전카드 등을 발급해 왔습니다. 2020년 하반기부터 식품의약품안전처와 한국의약품안전관리원은 양식을 통일하여 ‘약물안전카드’로 공통 양식을 배포하였으며, 각 의료기관에서 점차 확대 적용될 예정입니다.



# V

## 의약품 부작용 피해구제 FAQ

### 1. 의약품 부작용 피해구제 FAQ

## 의약품 부작용 피해구제 FAQ

### → 신청, 지급 범위 관련

#### 1) 의약품 부작용이 발생한 환자에게 피해구제제도 신청을 권유하려고 하는데, 접수 비용이 있나요?

– 별도의 접수비용은 없습니다. 참고로, 진료비는 입원치료비가 30만원 이상인 경우 신청이 가능하며, 2천만원 이하의 범위에서 보상됩니다.

#### 2) 의약품 부작용 피해구제제도에서 장애일시보상금 지급 시의 장애 판정 기준은 어떻게 되나요?

– 장애일시보상금 지급을 위한 장애등급의 판정은 「피해구제 장애등급 세부 판정지침」을 기준으로 하며, 환자의 장애의 분류에 따라 각 임상 분과별 장애판정전문위원들이 장애등급을 결정하고 하고 있습니다.

#### 3) 모든 의약품은 부작용 피해구제 신청 대상이 되나요?

– 아닙니다. 암의 치료에 사용하는 성분, 장기 또는 골수 이식에 따른 거부반응을 예방하기 위해 사용하는 성분, 후천성 면역 결핍증 환자를 포함한 면역장애환자 등에 사용하는 성분을 포함한 총 124개 성분에 대하여 지급제외 대상으로 지정되어 있습니다. (참고 : 지급 제외 의약품 목록 (사례집 11~13쪽 참고))

또한, 1. 전문의약품 또는 일반의약품으로 분류되지 않거나, 2. 임상시험용 의약품, 3. 약국제제 및 의료기관 조제실제제, 4. 자가치료용 의약품의 경우 피해구제 신청이 되지 않습니다.

#### 4) 예방접종으로 인한 부작용도 의약품 부작용 피해구제 신청이 가능하다고 알고 있습니다.

니다. 질병관리청에서 주관하는 예방접종피해 국가보상제도에서 보상하는 백신과 구분은 어떻게 하나요?

– 국가예방접종이 아닌 예방백신의 접종으로 의약품 부작용이 발생할 경우, 의약품 부작용 피해구제 신청이 가능합니다. 국가예방접종에 해당하는 백신은 질병관리청 고시 「예방접종의 실시기준 및 방법」에 나와 있는 [별표 1. 예방접종 별 실시대상 및 표준접종시기]에 해당하는 경우이며, 이 경우에는 질병관리청에서 ‘예방접종피해 국가보상제도’로 보상하고 있습니다.

#### 5) 일반의약품에 의한 부작용으로 입원 치료를 한 경우에도 의약품 부작용 피해구제 신청이 가능한가요?

– 네, 일반의약품에 의한 의약품 부작용으로도 의약품 부작용 피해구제 신청이 가능합니다. 다만 이럴 경우, 구매 약국에서의 구매증빙 또는 투약내역서(별표 서식) 및 의사 소견서를 첨부하여 피해구제 신청을 하면 됩니다.

#### 6) 의약품 부작용으로 입원 치료를 받은 환자에게 의약품 부작용 피해구제 신청을 권유하려고 하는데, 피해구제 신청을 하기 위해서 환자는 어떤 서류를 준비하여야 하나요?

– 피해구제지급 관련 신청서류와 부작용 의심의약품의 처방부터 입원 치료 기간까지의 의무기록, 그리고 의약품으로 인한 부작용 발생이 의심된다는 의사 소견서 또는 진단서가 필요합니다. 의약품 부작용 피해구제 웹사이트 (<https://karp.drugsafe.or.kr>)에서 자세한 정보는 확인하실 수 있으며, 각 환자별로 필요한 신청 서류가 상이할 수 있으므로 피해구제 대표번호 14-3330 또는 1644-6223으로 상담 안내해주실 것을 권해드립니다.

### → 보상범위 관련

#### 7) 의약품 부작용 피해구제 장애일시보상금 또는 진료비 보상금 지급을 받은 후, 후속 치료에 의해 진료비가 재발생 되었을 경우, 피해구제급여 추가 신청이 가능한가요?

– 네, 가능합니다. 피해구제급여가 이미 지급된 동일한 부작용에 대해 후속 치료를 위한 진료비가 추가 발생한 경우 피해구제급여를 재신청할 수 있습니다.



며 부작용 심의위원회에서 지급 여부를 결정하고 있습니다. 진료비는 동일 부작용에 대해 1인당 최대 2,000만원까지 지급되고 있습니다.

**8) 의약품부작용 피해구제 장애일시보상금을 받은 후, 해당 의약품에 의해 질병 또는 장애정도가 심해지거나, 해당 의약품의 부작용으로 인하여 새로운 질병과 장애가 생겼을 경우, 피해구제 추가 신청이 가능한가요?**

– 네, 가능합니다. 이 경우 장애일시보상금은 장애등급의 차이에 따른 차액을 지급하며, 진료비는 피해구제급여 한도 범위 내에서 지급이 될 수 있습니다.

**9) 환자가 다른 질환으로 병원에서 입원 중, 질환 치료로 인한 의약품 사용으로 부작용이 발생하여 추가적인 치료를 받았습니다. 이럴 경우 의약품피해구제급여의 보상 범위는 어떻게 되나요?**

– 의약품 부작용 피해구제제도에서는 의약품으로 인한 부작용 치료 과정만 보상이 되고 있습니다. 환자 사례마다 보상 기간이 상이할 수 있지만, 일반적으로 부작용 발생일로부터 부작용 치료 후 퇴원시점까지의 기간을 고려하여 보상기간을 산정하고 있습니다.

## → 기타 문의

**10) 의약품 부작용 피해구제 신청 시, 병원의 자체 지원금 등으로 입원 진료비가 감면된 사실이 있습니다. 이러한 경우에도 피해구제 신청이 가능한가요?**

– 사례에 따라 상이할 수 있으므로 피해구제 상담을 권해드립니다.

**11) 환자가 피해구제급여를 받은 후, 동일 의약품 복용에 의한 부작용 발생 재발 방지를 위해 한국의약품안전관리원에서는 어떠한 조치를 취하고 있나요?**

– 의약품 부작용 피해구제급여를 받은 신청인에게 의약품 부작용카드를 발급하고 있습니다. 또한, 특정 다빈도 성분에 대해서는 신청인의 동의를 얻어 심평원 DUR 탑재를 시범적으로 운영하고 있으며 의약품 부작용 재발 방지를 위해 노력하고 있습니다.



# 의약품 부작용 피해구제 사례집

2021년 7월 발행

**발 행 인 :** 한순영 한국약품안전관리원장

**발 행 처 :** 한국약품안전관리원

경기도 안양시 동안구 부림로 169번길 22, 5층 한국약품안전관리원  
의약품부작용피해구제본부

TEL 14-3330, 1644-6223

FAX 070-4275-0544