

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.



칼슘 복용 후 혈뇨 이상사례 발생



- 칼슘과 비타민D 보충제는 혈액 및 소변에서 칼슘 수치를 증가시킬 수 있으며 결석 생성 위험 또한 증가할 수 있으므로 1일 권장 섭취량 이상으로 과다 섭취하는 것은 권고하지 않습니다.
- 고칼슘뇨증은 주로 유전적인 신장 기능 이상, 부갑상선기능항진증 등 질병에 의해 나타나지만 경우 칼슘을 과다 섭취하는 경우에도 발생할 수 있습니다. 고칼슘뇨증은 성인 요로결석의 가장 흔한 원인이 되며 혈뇨, 배뇨장애, 빈뇨, 복통 등 다양한 임상증상을 나타낼 수 있습니다.
- 많은 폐경기 여성 및 노인 인구, 골다공증 환자들이 칼슘 보충제를 복용하고 있으므로 이들의 혈액과 소변 중 칼슘 농도에 대한 모니터링이 필요합니다.
- 고칼슘뇨증 발생 시 식이 칼슘, 나트륨, 동물성 단백질의 섭취를 제한·관리하도록 하며, 필요시 티아지드 계열의 약물을 사용합니다.

이상사례보고 접수 내용

나이·성별	57세 여성
현재 병력	늑골 골절
의심 약물	칼슘 100mg/콜레칼시페롤 1,000IU 복합제 (calcium/cholecalciferol)
병용 약물	펠루비프로펜 45mg(pelubiprofen), 에페리손염산염 75mg(epersone hydrochloride), 애엽이소프로판올 연조엑스(20→1) 90mg
이상사례	혈뇨
조치 사항	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례보고 상세내용

- 57세 여성 환자가 상세불명의 늑골 다발골절 치료를 위해 칼슘 100mg/콜레칼시페롤 1,000IU 복합제, 펠루비프로펜 45mg, 에페리손염산염 75mg, 애엽이소프로판올연조엑스(20→1) 90mg을 처방 받아 복용하였습니다.

환자는 복용 3일째에 소변에 피가 섞이는 증상을 발견하였고 이후 칼슘/콜레칼시페롤 복합제 복용을 중단하였습니다. 해당 약물 복용 중지 후 환자의 증상은 회복되었습니다.

평가 의견 및 참고사항

■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '상당히 확실함(probable)'으로 하였습니다.

1. WHO-UMC 평가기준 '상당히 확실함(probable)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
- ③ 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었고
- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '상당히 확실함'으로 평가합니다.

2. [상당히 확실함] 칼슘/콜레칼시페롤 복합제의 허가사항에 혈뇨와 관련된 내용은 기재되어 있지 않으나 문헌에 의하면 고칼슘뇨증 발생 시 혈뇨를 유발할 수 있습니다. 작은 칼슘 결정 등에 의해 국소적으로 미세한 손상이 나타날 수 있으므로 '관련성 있음'으로 평가합니

다.

3. [가능함] **펠루비프로펜**과 복용 후 빈뇨, 소변감소, 질염, 질출혈 등 비뇨생식기계 이상반응이 나타날 수 있습니다. NSAIDs를 장기 복용 시 신장유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있으므로 심부전 환자, 신기능 부전 환자, 간기능 부전 환자, 이뇨제 또는 ACE 저해제를 투여중인 환자, 고령자 등에서는 주의가 필요합니다.

■ 상세 사항

칼슘/콜레칼시페롤 복합제는 임신·수유기, 발육기, 노년기의 **비타민 D 보급**을 목적으로 하며 효능·효과는 **뼈나 치아의 발육불량, 구루병의 예방** 등입니다.

투여 후 **구역, 구토, 설사, 변비, 저혈압, 얼굴달아오름, 심박동불규칙, 피부발진 등**이 나타날 수 있으며 **대량투여로 인해 고나트륨혈증, 울혈성심부전, 부종 등**이 나타날 수 있습니다. 또한 **장기 투여에 의해 고칼슘혈증 및 결석증 등**이 나타날 수 있습니다. 과칼슘혈증(hypercalciuria)환자, 신장질환 환자 등에게 금기입니다.

칼슘은 **골격의 필수적 요소**이며 **신경과 근육 기능을 조절**하고 **정상적인 심장기능을 유지**시킵니다. **골다공증 환자**의 골 소실을 예방하거나 감소시키는 데 도움이 되며 **만성 신질환 환자**에게서는 식이성 인산염과 결합하여 불용성 칼슘 인산염을 형성, 대변으로 배설시킴으로써 고인산혈증 치료에도 사용할 수 있습니다. 또한 칼슘염은 **제산제로 작용**하기도 합니다.

지속적으로 고용량 투여하는 경우를 제외하면 **최소한으로 흡수**되는 데 주로 십이지장에서 흡수되며 섭취된 칼슘의 **평균 흡수율은** 영아 60%, 사춘기 전 소아 28%, 사춘기 소아 34%, 성인 25% 등으로 **연령에 따라 다릅니다**. 임산부의 경우 칼슘 흡수가 2배로 증가합니다.

흡수된 칼슘은 일차적으로 뼈와 치아로 분포하게 됩니다.

■ 문헌 조사

- 고칼슘뇨증(hypercalciuria)은 성인 인구의 5~10%에서 발생하며 특히 가족력이 있는 것으로 나타납니다. 골다공증이 있고 신장 결석의 병력이 없는 폐경 후 여성의 경우 고칼슘뇨증 유병률은 20% 정도로 나타나며 성인에서의 요로결석 발생은 비만과 관련성이 있습니다.

고칼슘뇨증을 유발하는 주된 원인에는 유전적인 신장 기능 이상에 의한 신장 칼슘 누출과 같이 장내에서 칼슘 흡수를 증가시키는 기전과, 부갑상선기능항진증과 같이 칼슘의 재흡수를 증가시키는 기전, 또는 신장에서의 인산염 관련 누출성 기전 등이 있습니다.

또다른 원인으로는 우유알칼리증후군(milk-alkali syndrome)과 같이 경구 칼슘의 과다 섭취, 유육종증(sarcoidosis), 당질코르티코이드 과잉, 파제트병, 부종양증후군, 다발성골수종, 애디슨병, 비타민D 과다증 등이 있습니다. 또한 높은 나트륨(염분) 섭취도 고칼슘뇨증을 유발할 수 있는데 나트륨 부하가 증가하면 소변 배설이 증가하며 세뇨관에서의 칼슘 재흡수가 감소되어 고칼슘뇨증이 발생할 수 있기 때문입니다. 그러나 과도한 나트륨 섭취가 고칼슘뇨증에 기여하는 부분은 있으나 단독 원인으로 작용하는 경우는 드뭅니다. 높은 동물성 단백질 식이 또한 산성(acid) 부하를 초래하여 뼈에서 칼슘을 방출하고 신장 세뇨관에서의 칼슘 재흡수를 억제하여 고칼슘뇨증을 유발할 수 있습니다.

고칼슘뇨증은 임상적으로 특별한 소견이 나타나지 않는 경우가 대부분입니다. 칼슘 신결석증(calcium nephrolithiasis), 신석회증(nephrocalcinosis), 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증, 결정뇨(urinary

crystalluria) 및 골감소증/골다공증 환자의 경우 고칼슘뇨증에 대해 모니터링 해 볼 필요가 있습니다. 특히 소아에게서는 결석이 발견되지 않더라도 혈뇨가 유발될 수 있습니다. 결석이 나타나지 않아도 혈뇨가 유발되는 원인으로는 표준 기술로 진단하기에 **너무 작은 칼슘 결정 또는 결석에 의해 국소적으로 매우 미세한 조직이 손상되었기 때문**으로 보입니다.

혈청 칼슘 수치가 정상임에도 고칼슘뇨증이 나타나는 경우에는 식이 칼슘 섭취를 조절해야 합니다. 그러나 칼슘 섭취를 지나치게 제한할 경우, 옥살산염(oxalate) 흡수가 증가하고 뼈가 탈회(demineralization)될 수 있으므로 주의해야 합니다. 또한 동물성 단백질과 염분이 적은 식단을 권장합니다.

고칼슘뇨증이 지속되는 경우 **필요시 티아지드(thiazides) 계열의 약물을 투여**하기도 합니다. **티아지드 계열의 약물은 체내 칼슘의 균형을 긍정적으로 유도하고 뇨중 칼슘을 최대 50%까지 감소**시킬 수 있습니다. 고칼슘뇨증의 약물 치료에는 히드로클로로티아지드(hydrochlorothiazide), 클로르탈리돈(chlorthalidone)이 주로 사용되며 인다파미드(indapamide)도 사용할 수 있습니다. **그러나 티아지드 계열의 약물 투여 시 식이 염분 섭취를 제한하지 않으면 치료 효과가 작아집니다.**

소아의 경우 고칼슘뇨증 치료는 주로 식이요법으로 하며, 이때 칼슘 섭취는 평소 권장량을 초과하지 않는 한 제한하지 않습니다. 고칼슘뇨증 소아에게 비타민D 보충제는 피하도록 하며 동물성 단백질 섭취는 일반적으로 권장되는 한도 내로 제한합니다. **소아는 식이요법으로 3~6개월 치료를 시행하는 것이 합리적인 방법**입니다.

즉, 특발성(idiopathic) 고칼슘뇨증 치료는 먼저 **식이 칼슘 및 동물성 단백질, 염분 섭취를 관리**하는 것으로 시작합니다. 식이요법이 실패할

경우 티아지드 계열의 약물 요법을 시작하되 저염식을 유지해야 합니다.

[Leslie SW, Sajjad H. Hypercalciuria. [Updated 2022 Feb 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448183/>]

● **칼슘과 비타민D 보충제는 혈액 및 소변에서 칼슘 수치를 증가시킬 수 있으며 이는 신장 결석(kidney stones) 생성 위험을 증가시킬 수 있습니다.** 따라서 **미국의학연구소(Institute of Medicine)**에서는 **1일 800~1,200mg의 칼슘과 800IU의 비타민D 용량을 초과하여 섭취하지 않도록 권고하고 있습니다**(국내 성인 기준 1일 섭취 권장량: 칼슘 약 700mg 이상, 비타민D 약 400~800IU).

특히 많은 폐경기 여성 및 노인 인구가 칼슘과 비타민D 보충제를 복용하고 있는데 1년 이상 꾸준히 복용한 57~85세 사이의 건강한 폐경기 여성 163명을 대상으로 조사하였을 때 **33%에서 높은 수준의 혈중 칼슘 수치가 관찰되었습니다**. 참가자들은 총 88회의 고칼슘뇨증을 경험하였으며 이는 **신장 결석 위험 증가와 관련**이 있습니다. 또한 참가자의 10%에서 혈중 칼슘 수치 또한 증가하였습니다.

칼슘 보충제를 장기간 복용 시 고칼슘뇨증과 고칼슘혈증이 발생할 수 있으므로 복용하는 사람들의 혈액 및 소변의 칼슘 수치 모니터링을 하는 것이 필요합니다.

[Endocrine Society. "Long-term calcium and vitamin D supplement use may be linked to increased risk of kidney stones." ScienceDaily. ScienceDaily, 26 June 2012. www.sciencedaily.com/releases/2012/06/120626131744.htm]

● **고칼슘뇨증은 성인 요로결석(urinary calculi)의 가장 흔한 원인 질환으로 알려져 있으며 소아에게서도 혈뇨, 요로결석 등을 포함한 다양한 임상증상을 나타낼 수 있습니다.** 과거 1983~1987년 동안 혈

뇨로 인해 서울대학교병원에 입원 또는 외래 방문한 소아 환자 10명 에게서 고칼슘뇨증이 확인된 바 있는데 이들은 주로 **과다한 칼슘섭취의 식이력, 즉 평상시 하루 0.5~1.2ℓ의 우유 섭취 이력**이 있었습니 다. 치료는 주로 저나트륨·저칼슘 식이로 이루어졌고 히드로클로로티 아지드(hydrochlorothiazide) 경구 투여를 병행한 사례도 있었습니다. 치료 후 모든 환자들은 소변 중 칼슘배설량이 감소하였고 혈뇨가 사라졌습니다.

고칼슘뇨증은 육안·현미경적 혈뇨, 배뇨장애, 무균적 농뇨, 단백뇨, 빈뇨, 절박뇨, 복통 등 다양한 임상증상을 나타내는 질환입니다. 또한 발견되지 않은 요로결석이 육안적 혈뇨를 일으킬 수 있는데 이때 혈뇨는 특히 운동에 의해 악화되거나, 소변의 색이 광범위하게 변동할 수 있습니다.

[Tae Sung Ko, et al. (1989). Hypercalciuria in Children with Hematuria. *Clin Exp Pediatr* ;32(5):644-652. Published online ay 31, 1989]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
확실함 Certain	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) ▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon) ▷ 의약품의 재투여 시 양성반응 Rechallenge satisfactory, if necessary
상당히 확실함 Probable/Likely	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응 Response to withdrawal clinically reasonable ▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required
가능함 Possible	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake ▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs ▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
가능성 적음 Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님) Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) ▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations
평가 곤란 Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality ▷ 적정한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or ▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination
평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction ▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory ▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified