

# 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 경구 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.

### 이상사례 보고 접수내용

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(eperisone hydrochloride), 애엽이소프로판올 연조엑스(20→1) 90mg
이상사례	혈뇨
조치 사항	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

## 이상사례 보고 상세 내용

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

### ■ 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 평가합니다.

다.

3. **[가능함] 펠루비프로펜과** 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 복합제**는 임신·수유기, 발육기, 노년기의 **비타민 D** 보급을 목적으로 하며 효능·효과는 **뼈나 치아의 발육불량, 구루병의 예방** 등입니다.

투여 후 **구역, 구토, 설사, 변비, 저혈압, 얼굴달아오름, 심박동불규칙, 피부발진** 등이 나타날 수 있으며 **대량투여로 인해 고나트륨혈증, 울혈성심부전, 부종** 등이 나타날 수 있습니다. 또한 **장기 투여에 의해 고칼슘혈증 및 결석증** 등이 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**에게는 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**되는데 주로 십이지장에서 흡수되며 섭취된 칼슘의 **평균 흡수율은** 영아 60%, 사춘기 전 소아 28%, 사춘기 소아 34%, 성인 25% 등으로 **연령에 따라 다릅니다**. 임신부의 경우 칼슘 흡수가 2배로 증가합니다.

흡수된 칼슘은 **일차적으로 뼈와 치아로 분포**하게 됩니다.

## ■ 문헌 조사

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

고칼슘뇨증을 유발하는 주된 원인에는 유전적인 신장 기능 이상에 의한 신장 칼슘 누출과 같이 **장내에서 칼슘 흡수를 증가시키는 기전**과, 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 유발**할 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 인다пам이드(indapamide)도 사용할 수 있습니다. **그러나 티아지드 계열의 약물 투여 시 식이 염분 섭취를 제한하지 않으면 치료 효과가 작아** 집니다.

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 유지**해야 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 증가**시킬 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 노중 칼슘 수치가 관찰**되었습니다. 참가자들은 총 88회의 고칼슘노증을 경험하였으며 이는 **신장 결석 위험 증가와 관련**이 있습니다. 또한 참가자의 10%에서 혈중 칼슘 수치 또한 증가하였습니다.

**칼슘 보충제를 장기간 복용 시 고칼슘노증과 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](http://www.sciencedaily.com/releases/2012/06/120626131744.htm)]

- **고칼슘노증은 성인 요로결석(urinary calculi)의 가장 흔한 원인 질환**으로 알려져 있으며 **소아에게서도 혈뇨, 요로결석 등을 포함한 다양한 임상증상**을 나타낼 수 있습니다. 과거 1983~1987년 동안 혈

뇨로 인해 서울대학교병원에 입원 또는 외래 방문한 소아 환자 10명에게서 고칼슘뇨증이 확인된 바 있는데 이들은 주로 **과다한 칼슘섭취의 식이력, 즉 평상시 하루 0.5~1.2ℓ의 우유 섭취 이력**이 있었습니다. 치료는 주로 저나트륨·저칼슘 식이로 이루어졌고 히드로클로로티아지드(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 질환**입니다. 또한 발견되지 않은 요로결석이 육안적 혈뇨를 일으킬 수 있는데 이때 **혈뇨는 특히 운동에 의해 악화**되거나, 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
<div> <div>확실히</div> <div>Certain</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음</div> <div>Cannot be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</div> <div>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례</div> <div>Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</div> <div>▷ 의약품의 재투여 시 양성반응</div> <div>Rechallenge satisfactory, if necessary</div> </div>
<div> <div>상당히 확실히</div> <div>Probable/Likely</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음</div> <div>Unlikely to be attributed to disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal clinically reasonable</div> <div>▷ 의약품의 재투여 정보 없음</div> <div>Rechallenge not required</div> </div>
<div> <div>가능함</div> <div>Possible</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음</div> <div>Could also be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함</div> <div>Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</div> </div>
<div> <div>가능성 적음</div> <div>Unlikely</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님)</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함</div> <div>Disease or other drugs provide plausible explanations</div> </div>
<div> <div>평가 곤란</div> <div>Conditional/Unclassified</div> </div>	<div> <div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치</div> <div>Event or laboratory test abnormality</div> <div>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나</div> <div>More data for proper assessment needed, or</div> <div>▷ 추가 자료를 검토 중임</div> <div>Additional data under examination</div> </div>
<div> <div>평가 불가</div> <div>Unassessable/Unclassifiable</div> </div>	<div> <div>▷ 이상반응을 암시하는 보고</div> <div>Report suggesting an adverse reaction</div> <div>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나</div> <div>Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</div> <div>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음</div> <div>Data cannot be supplemented or verified</div> </div>