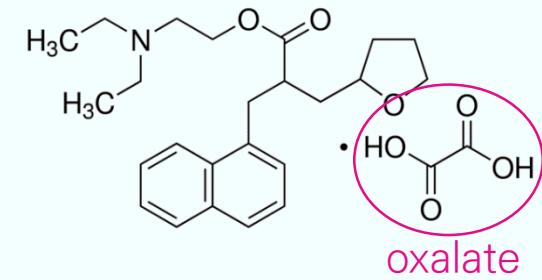


대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에
보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 여수 세명약국 김성진 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



나프로닐옥살산염 복용 후 요로결석 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

- 나이·성별: 79세 남성
- 현재 병력: 이명
- 과거 병력: N/A
- 진료 과목: 이비인후과
- 투여 목적: 이명 치료를 위해 투여
- 의심 약물: 오큐로닐정(nafronyl oxalate)
- 병용 약물: N/A
- 이상 사례: 배뇨장애·요로결석
- 투약 시작일: 2018년 12월 4일
- 발현 시점: 20일 정도 복용 후 증상을 호소
- 조치 사항: 타나민정80mg(ginkgo leaf ext.)으로 처방
변경
- 이상 사례 경과: 회복 중
- 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고



이상사례 보고 상세 내용

79세 남성이 이명 치료를 위해 오큐로닐정100mg(nafronyl oxalate)을 하루 3회 복용하였습니다. 20일 정도 복용 후 소변 상태가 안좋아졌으며 요로결석이 나타났습니다. 환자는 의약품 반품을 요구하였고 의사에게 처방 검토를 의뢰한 결과 타나민정80mg(ginkgo leaf ext.)을 1일 2회 복용하는 것으로 처방이 변경되었습니다.

약물 중단 후 환자는 더 이상 증상을 호소하지 않았습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

나프로닐옥살산염 복용 후 요로결석 이상사례 발생

지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 ‘상당히 확실함(probable)’으로 하였습니다.

오큐로닐정(nafronyl 또는 naftidrofuryl oxalate)은 뇌혈관 장애 또는 말초혈관 장애에 사용되는 약물로서 성인 환자에게 1회 100mg을 1일 3회 경구투여합니다.

오큐로닐정 복용 후 나타날 수 있는 이상반응으로는 정신신경계의 뇌경련 발작, 감각이상, 소화기계의 식욕부진, 식도염 등이 있으며 특히 신장 이상반응으로 배뇨장애, 옥살산 칼슘 신장결석이 나타날 수 있습니다.

특히 이 약의 복용은 옥살산 칼슘 신장결석 형성을 일으킬 수 있으므로 충분한 배뇨량을 유지하기 위해 충분한 수분을 섭취해야 합니다. 또한 이 약을 취침 시에 음료 없이 복용할 경우





국지성 식도염이 나타날 수 있습니다.

▣ 상세 사항

→ 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 중단했을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실함으로 평가합니다.

2. 오큐로닐정 복용 후 배뇨장애, 옥살산 칼슘 신장결석이 나타날 수 있습니다.

→ Naftidrofuryl은 유럽에서 30년 이상 사용되어 온 혈관확장제로서 간헐적인 파행(절뚝거리는 걸음) 치료에 사용됩니다. 1일 200mg를 3회 복용하는 용법으로 통증 없이 걸을 수 있는 최대 거리를 늘릴 수 있습니다.

Naftidrofuryl의 작용 기전은 복잡하며 완전히 밝혀져 있지 않습니다. 이 약물은 세로토닌 수용체의 선택적 저해제로서 산화 질소(nitric oxide)의 작용과도 관련이 있는 것으로 보입니다. Naftidrofuryl은 손상된 내피에서 분비된 세로토닌의 혈관수축 작용을 감소시키고 혈소판 응고 및 혈소판 유도성



혈관 경련을 억제하며 적혈구의 탄력성과 응집력을 개선시킵니다.

경구용 naftidrofuryl은 상대적으로 신속히 흡수되며 건강한 성인이 200mg를 경구로 단회 복용한 경우 약 2.75시간 후 체내 최대 농도에 다다랐습니다. 대사체의 형태로 소변을 통해 주로 분비되며 반감기가 짧은 관계로 하루의 용량을 3회로 나누어 투여하도록 권고합니다.

복용 후 나타날 수 있는 가장 흔한 이상반응으로는 위장관계의 반응이나 약물 중단까지 가는 경우는 매우 드물었습니다. 흔하지는 않으나 두통, 어지러움, 홍조, 홍반, 불면 등이 나타날 수 있으며 간염과 calcium oxalate 결석이 드물게 나타났습니다.

[David R Goldsmith & Keri Wellington(2005). “Naftidrofuryl”. *Drugs & Aging*. 22(11):967-977 · November 2005]

→ Naftidrofuryl oxalate는 5-HT2 길항제입니다. (1) Naftidrofuryl 또는 다른 종류의 5-HT2 길항제인 ketanserin은 해마(hippocampal)의 CA1 영역 신경을 손상되지 않게 보호할 수 있고 (2) 이러한 naftidrofuryl의 보호 효과는 혈류 역학적인(hemodynamic) 작용에 의한 것은 아니며 5-HT2 길항적인 작용을 통해 직접적인 신경조절을 억제하기 때문인 것으로 여겨집니다.



[Fujikura H, et al.(1994). "Effects of naftidrofuryl oxalate, a 5-HT2 antagonist, on neuronal damage and local cerebral blood flow following transient cerebral ischemia in gerbils". *Brain Res.* 1994 Feb 4;636(1):103-6.]

→ Naftidrofuryl oxalate 캡슐은 해당 성분에 과민 반응이 있거나 고옥살산뇨(hyperoxaluria) 또는 재발성 칼슘 함유 결석이 생기는 과거력이 있는 환자에게는 금기입니다.

Naftidrofuryl oxalate는 calcium oxalate 신장 결석 생성을 촉진함으로써 소변의 구성에 변화를 일으킬 수 있습니다 (활성 성분 100mg 중 oxalate 19mg 포함).

적당량의 소변을 유지하기 위해서는 치료 중 충분한 양의 액체를 섭취해야 합니다. 자기 전 naftidrofuryl oxalate를 액체와 같이 섭취하지 않는다면 국소적인 식도염을 발생시킬 수 있으므로 캡슐을 충분한 양의 물과 함께 마시는 것이 매우 중요합니다.

[“Summary of product characteristics: Naftidrofuryl oxalate 100 mg capsules”, Teva UK, last modified Jul 16. 2015, accessed Jan 14. 2019, <https://www.tevauk.com/mediafile/id/38226.pdf>]

→ 결정뇨(crystalluria)는 요로결석 환자의 평가에 중요하게 사용되는 지표이며 나이 든 사람에게서 자주 나타납니다. 프랑스 노인 환자를 대상으로 주로 나이 든 환자에게 빈번하



게 처방되는 naftidrofuryl oxalate의 경구 복용과 결정뇨 생성의 관련 유무에 대한 연구가 있었습니다.

노인 입원 환자 중 신장결석증(nephrolithiasis) 과거력이 없는 환자를 대상으로 이른 아침에 결정뇨의 존재 유무를 평가 하였습니다.

251명의 환자(평균 나이; 81.6 ± 8.5 세) 중 49명이 경구로 naftidrofuryl oxalate를 하루 평균 485 ± 120 mg 복용하고 있었습니다. 일반 성인에게서 결정뇨가 나타나는 비율은 6% 정도이나 naftidrofuryl oxalate를 복용하지 않는 노인 환자에게서는 31.7%에서 결정뇨가 나타났습니다. 이 그룹의 결정뇨에서는 주로 calcium phosphate 결석이 발견되었습니다.

반면 naftidrofuryl oxalate를 복용한 환자에서는 51%에서 결정뇨가 나타났으며 이 때 주요 성분은 calcium phosphate가 아닌 calcium oxalate monohydrate였습니다.

Naftidrofuryl oxalate는 노인 환자에게서 결석 생성을 증가 시킬 수 있습니다. 따라서 신장결석증의 위험요소가 있는 환자에게는 이 약물을 신중히 투여해야 하며 예방요법으로 액체 섭취를 증가시키는 것을 고려해야 합니다.

[Moesch C, Charmes JP, Bouthier F, Leroux-Robert C.(1995), “Calcium oxalate crystalluria in elderly patients and treatment with naftidrofuryl oxalate”. *Age Ageing*. 1995 Nov;24(6):464-7.]



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 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