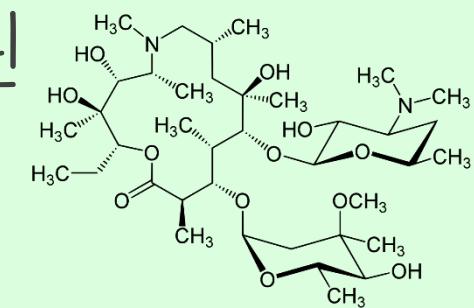


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 서울 열린약국 이병각 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)





51세 여성이 폐 마이코박테리아감염증 치료를 위해 **azithromycin 250mg(아지트로마이신)**을 1일 1회, 2주 동안 복용한 후 귀가 먹먹해지고 원래 경미하게 있던 이명 증상이 심해졌다고 합니다(※참고: azithromycin은 주로 3일 또는 5일 요법으로 사용됨). 환자는 이비인후과에서 진료를 받았고 이명 치료 관련 약물을 처방 받았습니다.

복용 중단 후의 정보는 없으나 환자는 azithromycin **복용 시마다 이명 증상이 악화되는 현상을 겪었다고 합니다.**



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

아지트로마이신 복용 후 이명 악화 이상사례 발생

지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준에 따라 ‘**가능성 높음(=상당히 확실함, probable)**’으로 하였습니다.

Azithromycin 250mg(아지트로마이신)은 macrolide 계열의 항생제이며 macrolides 항생제는 macrocyclic lactone ring을 포함하고 있습니다. 이들은 호흡기 감염의 대표적인 치료제로서 감수성이 있는 세균의 50S 리보솜에 가역적으로 결합하여 transpeptidation 또는 translocation 과정을 방해함으로써 세균의 RNA 의존성 단백 합성을 억제합니다.

Azithromycin은 기관지염, 폐렴 등 하부호흡기 감염증과 부





비동염, 인두염, 편도선염 등 상부호흡기 감염증, 피부 및 연 조직 감염증, 중이염, *Chlamydia trachomatis*에 의한 단순 생식기 감염증 치료에 사용됩니다.

1일 1회 투여하며 캡슐제의 경우 식사 1시간 전 또는 식사 2시간 후에 투여하도록 하며 3일 요법의 경우 1일 1회 500mg을 3일간 투여하고 5일 요법의 경우 첫째 날 500mg을 1회 투여한 후 둘째 날부터 1일 1회 250mg을 4일간 투여하도록 합니다.

임상시험에서 나타난 이상반응으로는 혈액에서 일시적이며 경미하게 호중구의 감소, 일부 환자에게서 청력소실, 난청 · 이명 등을 포함한 청력장애(많은 경우 고용량을 장기간 사용했을 때), 구토, 구역, 설사, 간기능 이상, 알레르기 반응 등이 있었으며 시판 후 조사에서는 모닐리아증, 질염, 혈소판 · 백혈구 · 과립구 감소, 아나필락시양 증상, 식욕부진, 난청, 이명, 청력장애, 어지러움 등이 보고된 바 있습니다.

💊 상세 사항

→ 1. 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준 '가능성 높음(=상당히 확실함, probable)'입니다(WHO-UMC 기준에서는 투여 중지 관련 정보가 없으므로 가능함(possible)).

- ① 약물투여와 이상사례 발생의 선후관계가 있고 (+3)
- ② 감량 또는 중단에 대한 정보는 없으며 (0)





- ③ 약물에 의한 이상사례 과거력 정보가 없고 (0)
- ④ 병용약물 단독으로 이상사례를 설명할 수 있으며 (-3)
- ⑤ 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않고 (+1)
- ⑥ 허가사항에 반영되어 있으며 (+3)
- ⑦ 약물 재투여 시 동일한 유해사례가 발생하고 (+3)
- ⑧ 유발검사, 약물농도 검사 등 특이적인 검사를 시행하지 않았으므로 (0)

총 7점이며 이는 '가능성 높음(=상당히 확실함, probable, 6-11점 > 70%)' 구간에 해당합니다.

2. Azithromycin 복용 후 일부 환자에게서 청력소실, 난청 혹은 이명 등을 포함한 청력장애가 보고된 바 있습니다(가능성 높음=상당히 확실함, probable).

3. Lansoprazole 복용 후 시야흐림, 귀머거리, 안통, 중이염, 미각도착, 이명, 시야협착 등의 감각기관 이상이 발생할 수 있습니다(가능함, possible).

→ 이명(tinnitus)은 '귀에서 들리는 소음에 대한 주관적인 느낌'으로서 외부로부터 청각적인 자극이 없는 상황에서 소리가 들린다고 느끼는 상태'입니다. 이명은 질병이라기 보다 특정 증상이므로 이를 발생시키는 원인을 찾아내는 것이 환자를 돋는 가장 좋은 방법일 것입니다. 이명은 대부분 원인불명(특발성, idiopathic)이나 감각신경성 난청(sensorineural hearing loss, SNHL)입니다.



ng loss)이 가장 많이 확인된 원인입니다. 또한 이명은 귀, 혈관, 신생물(neoplastic), 신경, 약물, 구강, 정신적 요인 등 다양한 원인에 의해 촉발될 수 있습니다. 이명에 대한 진단을 하는 데 있어 메니에르병(Meniere disease), 청신경초종(vestibular schwannoma, 청신경의 슈반 세포에서 기원하는 뇌종양) 등의 심각한 경우는 제외되어야 합니다.

130개가 넘는 약물이 이명 또는 청력 손실을 발생시킬 수 있는 것으로 알려져 있는데, 특히 잘 알려져 있는 약물로는 aspirin(특히 하루에 2.7g 초과 복용시), NSAIDs, sulfasalazine, quinine과 chloroquine, 항생제 중에는 aminoglycosides(이명은 주로 귀독성(ototoxicity)의 초기 증상으로 나타날 수 있으며 이는 청력 손실로 이어질 수 있고 청력 손실 또는 이명은 약물 중단 후 2-3주 또는 영구적으로 지속될 수 있습니다), macrolides(특히 erythromycin), tetracyclines(여성에게서 더 많이 나타나며 약물 복용 시작 후 1-3일 이내에 나타납니다), vancomycin 등이 있습니다. Vinca alkaloids, etoposide 등의 항암제와 모든 이뇨제 역시 이명 또는 청력 손실과 관련 있는 약물입니다.

약물에 의한 이명 위험을 감소시키기 위해서 환자는 귀독성이 있는 것으로 알려진 약물을 2가지 이상 병용하는 것을 피하는 것이 좋으며 관련 약물의 용량과 복용 기간을 최소화하는 것이 좋습니다.





[Kenneth S. Yew, “Diagnostic Approach to Patients with Tinnitus”, *Am Fam Physician*. 2014;89(2):106–113.]

→ Macrolides 항생제는 귀독성을 나타낼 수 있습니다. Erythromycin은 1952년부터 임상에서 널리 사용되어 왔으며 일반적으로 안전한 약물로 여겨졌습니다. 1973년 최초로 erythromycin의 귀독성이 보고되었으나 대체로 가역적이었으며 귀독성을 나타낸 환자들은 이미 한 가지 이상의 위험 요인(신부전, 간부전, 1일 4g이 넘는 용량 복용, 정맥 주사 등)을 지니고 있었습니다. 신장이식을 받은 환자에게 erythromycin을 정맥주사했을 때 임상적으로 유의한 청력 손실이 나타난 바 있습니다. Macrolides 항생제에 의한 귀독성은 주로 치료 시작 3일 안에 나타납니다.

Azithromycin과 clarithromycin은 macrolide 계열에서 상대적으로 최근에 개발된 약물입니다. 이 두 약물은 erythromycin보다 위장관계 이상반응이 적게 나타나며 보다 광범위한 항생 스펙트럼을 가지고 있으므로 임상에서 널리 사용되고 있습니다. 그러나 최근 이들에 의한 귀독성 가능성이 보고된 바 있습니다.

[Pamela A Mudd(2018, July 31). “Ototoxicity”, *Medscape Drugs & Disease* > *Otolaryngology and Facial Plastic Surgery*, p. ePub.]

Macrolide 계열의 항생제와 감각신경성 난청(sensorineural hearing loss)의 관계에 대한 체계적 문헌 고찰에 의하면



3개의 전향적 연구와 41개의 후향적 연구, 총 44개의 연구에서 78건의 감각신경성 난청이 확인되었습니다. 감각신경성 난청은 macrolide의 표준 용량과 고용량 모두에서 나타났으며 비가역적인 난청이 6건 있었습니다. 이 중 5건은 약물 투여를 중단했음에도 비가역적이었고 1건은 약물 투여 중단 후 스테로이드를 이용한 치료에도 불구하고 비가역적이었습니다. 이러한 비가역적인 난청은 macrolide 투여 2-3일 내에 나타났습니다.

약물 투여를 중단하자 회복된 사례가 70건이었으며 이 중 2건에서는 약물 투여 중단과 함께 스테로이드를 투여하였습니다. 회복은 수 시간-수 일에 걸쳐 이루어졌습니다.

[Ikeda AK, et al.(2018), “Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review”. *Laryngoscope*. 2018 Jan;128(1):228-236.]

한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0(2009)

시간적 선후관계	<p>▶ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 선후관계 합당 (+3) · 선후관계 모순 (-3) · 정보없음 (0)
감량 또는 중단	<p>▶ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 감량 또는 중단 후 임상적 호전이 관찰됨 (+3) · 감량 또는 중단과 무관한 임상경과를 보임 (-2) · 감량 또는 중단을 시행하지 않음 (0) · 정보없음 (0)
유해사례의 과거력	<p>▶ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 예 (+1) · 아니오 (-1) · 정보없음 (0)
병용약물	<p>▶ 병용약물에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 없는 경우 (+2) · 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 있는 경우 (-3) · 의심약물과 상호작용으로 설명되는 경우 (+2) · 병용약물에 대한 설명이 없는 경우 (0) · 정보없음 (0)
비약물요인	<p>▶ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1) · 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1) · 정보없음 (0)
약물에 대해 알려진 정보	<ul style="list-style-type: none"> · 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3) · 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2) · 알려진 바 없음 (0)
재투약	<p>▶ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3) · 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2) · 재투약하지 않음 (0) · 정보없음 (0)
특이적인 검사	<p>▶ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 양성 (+3) · 음성 (-1) · 결과를 알 수 없음 (0) · 정보없음 (0)
<p>▶ 최고 점수 : 19점, 최하 점수 : -13점</p> <ul style="list-style-type: none"> · 12점 이상 : 확실함(Certain) > 90% · 6-11점 : 가능성 높음(Probable) > 70% · 2-5점 : 가능성 있음(Possible) 50% · 1점 이하 : 가능성 낮음(Unlikely) < 30% 	