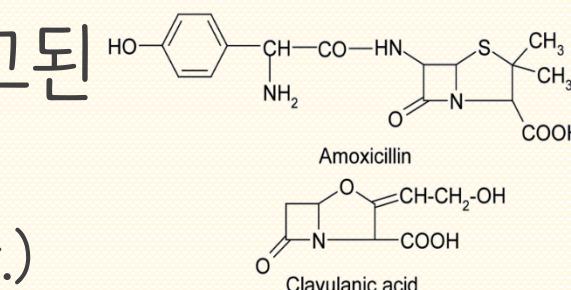


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 경기 군포시 하나약국 이영주 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



아목시실린 복용 후 질염유사증상 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	62세 여성
현재 병력	눈의 염증
과거 병력	N/A
진료 과목	안과
투여 목적	눈의 염증 치료
의심 약물	아목시실린수화물 250mg/클라불란산칼륨125mg(amoxicillin hydrate/potassium clavulanate)
병용 약물	아세트아미노펜 650mg(acetaminophen), 클로르페니라민 2mg(chlorpheniramine), 플루오로메톨론점안액 1mg/mL (fluorometholone), 히알루론산나트륨점안액 1mg/mL (sodium hyaluronate)
이상사례	질염유사증상
투약 시작일	2019년 11월 15일
발현 시점	오후에 복용하였고 저녁 무렵부터 증상 발현
조치 사항	환자 임의로 복용 중단하였으며 진료 후 포도씨 건조엑스 50mg으로 처방 변경
이상사례 경과	약물 중단 후 증상이 호전됨
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함





▶ 62세 여성이 눈의 염증으로 인해 11월 15일 금요일, 아목시실린수화물 250mg/클라불란산칼륨125mg(amoxicillin hydrate/potassium clavulanate), 아세트아미노펜 650mg (acetaminophen), 클로르페니라민 2mg(chlorpheniramine), 플루오로메톨론점안액 1mg/mL(fluorometholone), 히알루론산나트륨점안액 1mg/mL(sodium hyaluronate) 6일분을 처방받았습니다.

환자는 당일 오후에 아목시실린수화물/클라불란산칼륨을 포함한 처방약을 복용하였으며 저녁 무렵부터 **외음부 및 질이 가렵고 붓는 증상**이 나타났다고 합니다. 또한 해당 부위에서 뭔가 흐르는 느낌과 함께 **평소에 없었던 질 분비물**이 속옷에 묻어났습니다. 환자는 **주말 동안 처방약을 복용하지 않았고 증상은 완화되었습니다.**

11월 18일 월요일 다시 안과 진료를 받았으며 의사와 상의 후 **포도씨건조엑스 50mg으로 처방이 변경**되었습니다. 이후 11월 22일에 다시 한 번 약국을 방문하였는데 해당 증상은 완전히 사라졌다고 합니다.



▶ 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 있었으며
- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실함으로 평가합니다.

2. **[상당히 확실함] 아목시실린수화물 250mg/클라불란산칼륨 125mg** 복용 후 점막칸디다증을 비롯하여 질가려움·쓰라림, 분비물증가 등이 나타날 수 있습니다.

▶ 상세 사항

아목시실린수화물 250mg/클라불란산칼륨125mg은 급·만성 기관지염, 대엽성 및 기관지 폐렴, 농흉, 폐농양, 편도염, 부비동염, 중이염, 방광염, 요도염, 신우신염, 골반감염, 임질, 상처감염, 골수염, 치과감염 등의 치료에 사용되며 성인 및 12세 이상 또는 체중 40kg 이상의 소아는 1일 3회 8시간 간격으로 1정을 경구투여합니다. 중증 및 호흡기 감염 시 1회 2정으로 증량할 수 있습니다.

복용 후 소화기계 이상반응으로 설사, 위막성대장염, 소화불량, 드물게 위염, 혀염, 때때로 구역, 구토, 식욕부진, 복통, 복부팽만감, 변비 등이 나타날 수 있습니다. 또한 **칸디다증, 항생**



물질로 인한 대장염(위막성대장염 및 출혈성 대장염 포함)이 드물게 보고되고 있습니다. 경구 투여로 발생하는 위장관계 이상반응은 식사 시작 시 이 약을 복용함으로써 경감될 수 있습니다.

또한 복용 후 드물게 가려움, 다형삼출홍반, 스티븐스-존슨 증후군 등의 과민반응이 나타날 수 있으며 **비뇨기계 이상반응으로 점막칸디다증을 비롯하여 질 가려움·쓰라림, 분비물 증가 등이 나타날 수 있습니다.** 또한 **균교대증으로 인해 드물게 구내염, 칸디다증**이 나타날 수 있는데 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 하도록 합니다.

이 약물로 치료를 시작하기 전에 페니실린, 세팔로스포린 또는 다른 알레르기 항원에 대한 이전의 과민반응의 병력 등에 대한 문진이 필요합니다.

참고로 Lexicomp[®]에 의하면 amoxicillin-clavulanate 복용 후 나타날 수 있는 이상반응은 아래와 같습니다.

● >10%

위장관계: 설사(3-34%, 용량·용법에 따라 발생률이 달라짐)

● 1-10%

피부: 암모니아 피부염(diaper rash), 발진, 두드러기

위장관계: 복부 불편감, 무른 변, 오심, 구토

비뇨기계: 질염

감염: 칸디다증, 질 진균증





▶ 문헌 조사

→ [칸디다질염] 100명 중 약 75명의 여성이 일생 동안 최소 한 번 이상 칸디다질염을 겪으며 특히 임신 중 발생률이 가장 높습니다. 폐경 후 여성에게서 나타나는 칸디다질염은 주로 estrogen 호르몬제 등 약물 복용에 의한 것입니다.

칸디다질염의 증상은 가려움, 작열감, 통증, 비정상적인 질 분비물 등으로 나타나며 월경 직전에 더 심해질 수 있습니다. 칸디다질염은 세균성질염과 함께 여성 생식기계에 다빈도로 발생하는 염증으로 특히 임신 등 특정 시기에 감염 위험이 증가하며 면역 기능이 감소하거나 특정 약물을 복용했을 때에도 발생 가능합니다.

칸디다질염의 원인은 *Candida albicans*라는 진균으로서 이들은 대체로 질 점막에 존재하고 있으며 보통 그 양이 적어 문제를 일으키지 않습니다. 그러나 임신 또는 약물에 의해 미생물총의 균형이 깨지면 진균이 증가할 수 있습니다. 특히 임신 중 체내 estrogen의 증가는 미생물총의 균형을 깨뜨려 진균 감염을 발생시킬 수 있습니다. 또한 당뇨 등 면역 기능을 떨어뜨리는 질병에 의해서 칸디다질염이 발생할 수 있으며 항생제, 스테로이드, 호르몬 치료법, 방사선치료 및 항암 화학요법에 의해서도 발생할 수 있습니다. 그 외에 스트레스, 비누로 생식기를 씻는 경우, 합성 섬유로 만든 의복, 조이는 의복 착용 시, 땀을 흘리고 통풍이 되지 않는 위생 패드 사용 등이 진균 성장



및 염증을 유발할 수 있습니다.

진균 감염 시 질좌제, 크림 등으로 치료하면 짧은 기간 안에 완전히 회복할 수 있으며 경구용항진균제를 복용하는 것도 좋은 방법입니다.

[©IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care)(2019, June). InformedHealth.org. Cologne, Germany, IQWiG.]

→ 광범위 항생제 사용 후 나타나는 칸디다증에 대한 보고는 1952년 Paine, 1966년 Seelig의 발표 이후 지속적으로 증가해 왔습니다. 그 기전에 대해 과거에는 항생제가 식세포작용을 억제하거나 항칸디다성 항체 생성을 저해한다, 또는 직접적으로 효모균의 성장을 자극한다는 등의 내용이 발표된 바 있습니다. 그러나 현재는 항생제가 진균 성장을 억제하고 있는 정상 세균총에 변화를 일으켜 진균이 증식한다는 이론이 가장 일반적으로 받아들여지고 있습니다.

21-36세의 여성 18명의 질에서 체액을 채취하여 *Candida albicans*의 성장에 대한 실험을 진행하였는데, 18개의 샘플에 항생제를 추가하였을 때 16개에서 *C. albicans*가 눈에 띄게 증가하였습니다. 특별히 세균 일부를 억제하며 곰팡이의 배양을 촉진시킬 수 있는 사부로 배지(Sabouraud medium)에서는 항생제에 의한 *C. albicans*의 변화가 나타나지 않았습니다. 사부로 배지를 희석시키거나 항생제의 용량을 감소시켜 도 결과에는 영향을 미치지 않았습니다. 항생제가 질의 체액



에 존재하는 *C. albicans*의 성장을 강화시키는 이유는 효모균에 대한 직접적인 영향이 아니라, 항생제에 의한 질 정상세균 총의 박멸에 따른 것으로 추측됩니다.

[M.P.J.M Bisschop, et al.(1985). The influence of antibiotics on the growth of *Candida albicans* in the vagina: an experiment with vaginal fluid. *Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol.*, 20 (1985) 113-119.]

→ 칸디다질염은 가임기 여성에게 가장 흔한 질염이며 2003년 미국 기준, 매년 천삼백만명의 환자에게서 발병하고 천만 번 정도의 산부인과 방문으로 이어지고 있습니다. 발병률은 증가 추세에 있으며 약 75%의 여성이 일생 동안 최소 한 번 이상 칸디다질염을 경험하고 그들 중 50%는 재발성 칸디다 질염으로 고생을 합니다. 5-8% 정도의 여성은 1년에 4회 이상 발병하는 재발성 칸디다질염을 앓고 있습니다. 이 질환은 생명을 위협하는 중대한 질환은 아니지만 신체 및 정신에 상당한 불편함과 고통을 줄 수 있습니다.

널리 사용되고 있는 항생제가 칸디다질염 발생 증가의 주요 원인으로 지목되고 있는데, 항생제 사용이 칸디다질염을 유발 할 수 있다는 연구는 1950-60년대부터 이루어져왔습니다. 여성의 질에는 여러 종류의 미생물이 존재하는데 대다수를 차지하는 것은 *Lactobacillus*종입니다. 또 다른 종류로는 *corynebacteria*, *streptococci*, *Staphylococcus epidermidis*, *Gardnerella vaginalis* 등이 있으며 혐기성 미생물 중에



서는 *peptostreptococci*, *peptococci*, 혐기성 *lactobacilli*, *eubacteria*, *Bacteroides*종 등이 있습니다. *Candida*는 증상이 없는 여성의 10–20% 정도에서 발견되며 주로 *Candida albican*입니다. *Lactobacillus*종은 미생물총의 95%를 차지하는데 질의 상피에서 과산화수소, 젖산, 박테리오신 유사 물질 등을 생산하여 질의 방어 기전을 담당합니다.

항생제는 질의 미생물총에서 보호역할을 하는 *Lactobacillus*종을 감소시킬 수 있습니다. *Lactobacillus*가 감소하면 진균의 성장이 증가하는 것이 여러 실험을 통해 나타났습니다. 이때 *Lactobacillus*가 증가하면 진균은 다시 감소합니다.

그러나 실제 임상에서 특발성·재발성 칸디다질염 환자의 질 미생물총에서 특별히 *lactobacilli*의 감소가 나타나지 않았으며 *lactobacilli*의 부족이 칸디다질염 증가로 이어지지 않았습니다. 일부 연구에서는 혐기성 세균의 감소가 *C. albicans* 증가와 관련 있는 것으로 나타났습니다. 그람양성균보다 그람음성균의 *C. albicans* 저해 능력이 더 클 수 있으며, 이는 주로 그람양성균을 저해하는 좁은범위항생제(eg, erythromycin, lincomycin)보다 광범위항생제 사용 시 진균 감염율이 높아지는 것으로 증명됩니다. 따라서 특히 혐기성 세균이 감소하는 경우 *Candida*가 증가할 수 있습니다.

이외에 항생제 자체가 환자의 면역력을 감소시켜 진균 감염률을 증가시킬 수 있다는 견해와 항생제가 정상세균총의 비타



민 B군을 감소시킴으로써 *Candida* 과다증식을 일으킬 수 있다는 견해 또한 있습니다.

[Xu, J., & Sobel, J. D. (2003). Antibiotic-associated vulvovaginal candidiasis. *Current Infectious Disease Reports*, 5(6), 481–487.]

→ 18-40세 여성 650명을 대상으로 칸디다질염 발생 위험 요인에 대해 18개월 간 연구를 진행한 결과 특정 계열의 항생제가 진균 감염 위험을 증가시키는 것으로 나타났습니다. 환자들은 연구 시작 시점에 진균 감염이 없었으며 이후 2개월마다 기관에 들러 검사를 받았습니다. 총 4,934번의 기관 방문이 있었으며 매 번 항생제 복용 여부를 묻는 질문에 답했습니다. 결과적으로 칸디다질염으로 진단받은 경우는 82건이었으며 스스로 진균성 질염이라고 느끼고 항진균제를 복용한 경우는 58건이었습니다.

연구 기간 동안 총 312명의 여성이 최소 1회 이상 항생제를 복용하였으며 가장 많이 사용된 항생제 계열은 macrolides, metronidazole, penicillins였습니다. 항생제 사용의 주된 원인 질환은 호흡기 감염, 세균성 질염, 요로감염, 성매개감염 병이었습니다.

연구 결과 Penicillins 계열의 항생제가 위험을 가장 크게 증가시켰으며(adjusted hazard ratio 4.1) cephalosporins 계열(aHR 3.3), metronidazole(aHR 2.8)이 그 뒤를 이었습니다. 다른 계열의 항생제는 진균 감염 발생률을 유의하게 높



이지 않았습니다. 따라서 여성들이 이 세 가지 계열의 항생제를 복용하는 경우 진균 감염 발생 위험이 높으며 그 외 quinolones, tetracyclines 등은 위험이 높지 않다는 것을 알아둘 필요가 있습니다.

참고로 진균 감염은 성매개감염병이 아님에도 불구하고 성관계 파트너가 다수일수록 감염률을 높이는 흥미로운 결과(aHR 5.0)가 나타났으며, 반면 Depo-Provera[®]와 같은 medroxyprogesterone acetate 데포주 사용 시 감염율이 낮아졌습니다(aHR 0.3).

Medroxyprogesterone acetate 데포주는 매우 강력한 progestin을 함유하고 있는데 여성에게 이 주사를 투여하면 질의 상피에서 estrogen이 고갈됩니다. 이를 통해 질 상피의 estrogen을 제거하면 진균 감염 위험이 낮아질 것으로 추측 할 수 있습니다. 일반적으로 많은 여성들이 경구피임제 또는 호르몬 조절 방법이 진균 감염 위험을 높일 것으로 생각하는 경향이 있으나, 데포주 외에 다른 형태의 호르몬성 피임제는 진균성 질염과 관련이 없었습니다.

[M. Alexander Otto(2013). Yeast infection four times as likely with penicillin use. *Clinician Reviews*, August 21, 2013.]



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