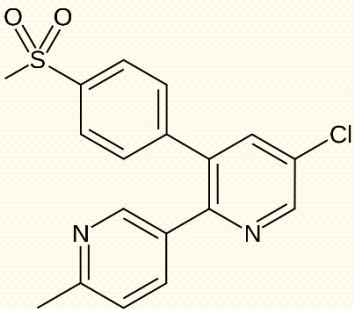


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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



에토리콕시브 복용 후 신장 손상 이상사례 발생

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	75세 여성
현재 병력	요통, 미추 협착
과거 병력	N/A
진료 과목	정형외과
투여 목적	옆구리 및 허리의 통증 감소를 위해 복용
의심 약물	에토리콕시브 30mg(etoricoxib)
병용 약물	아세트아미노펜 325mg/트라마돌 37.5mg (acetaminophen/tramadol hydrochloride), 둘록세틴 30mg(duloxetine), 가바펜틴 100 mg(gabapentin)
이상사례	신장 손상
투약 시작일	2018년 1월 18일
발현 시점	1년 6개월여 간 약물 복용 후 발현된 것으로 추정
조치 사항	응급실에서 치료 후 다음 처방 시 에토리콕시브 제외됨
이상사례 경과	약물 중단 후 증상이 호전됨
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함



이상사례 보고 상세 내용

▶ **75세 여성**이 **요통과 미추 협착** 등으로 인해 2018년 1월 18일부터 **에토리콕시브 30mg(etoricoxib)**, 아세트아미노펜 325mg/트라마돌 37.5mg(acetaminophen/tramadol h-ydrochloride), 둘록세틴 30mg(duloxetine), 가바펜틴 100mg(gabapentin)을 복용하였습니다.

이후 2019년 7월 30일에 약국에 재방문하였을 때 **환자가 신장 손상으로 인해 응급실에 방문, 치료**를 받은 사실을 알게 되었으며 다음 번 처방에서는 **에토리콕시브가 삭제**되었습니다. 응급실 치료 및 약물 복용 중단 후 환자의 증상은 회복되었습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

에토리콕시브 복용 후 신장 손상 이상사례 발생

▶ 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]** 에토리콕시브 복용 후 단백뇨, 혈중 크레아티닌 증가, 신부전/신기능 장애가 보고된 바 있습니다. 고령자 및 신장, 간 또는 심장기능 장애 환자에게 이 약을 투여할 때에는 의학적으로 적절한 관리가 지속되어야 합니다.
3. **[가능함]** 아세트아미노펜/트라마돌의 유효성분인 아세트아미노펜 과량 투여 시 신장의 세뇨관 괴사, 저혈당, 응고장애가 일어날 수 있습니다.
4. **[가능함]** 둘록세틴의 이상반응으로 야간뇨, 뇨저류, 다뇨증, 요속감소, 빈뇨 등이 보고되었으며, 신장기능에 따른 용량 조절에 유의하여야 합니다.
5. **[가능함]** 가바펜틴의 이상반응으로 드물게 급성신부전이 보고되어있습니다.

▶ 상세 사항

에토리콕시브는 골관절염(퇴행관절염)의 증상이나 징후의 완화에 사용되며 선택성 COX-2 억제제인 이 약을 투여하는 경우 개개 환자의 전반적인 위험성을 평가해야 합니다.

이 약은 **중대한 심혈관계 혈전 반응, 심근경색증 및 뇌졸중의 위험을 증가**시킬 수 있으며 이는 치명적일 수 있습니다. 모든 비스테로이드성 소염진통제 약물에 의해 유사한 위험이 발생될 수 있으며 심혈관계 질환이 있는 환자에서는 더 위험할 수도 있습니다. 이 약으로 치료받는 환자에서 **심혈관계 이상반**



응에 대한 잠재적 위험을 최소화하기 위해 가능한 최단기간 동안 사용해야 하며 의사와 환자는 심혈관계 증상의 발현에 대해 신중히 모니터링해야 합니다.

또한 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 약물은 **위 또는 장관의 출혈, 궤양 및 천공을 포함한 중대한 위장관계 이상반응**의 위험을 증가시킬 수 있으며 이는 치명적일 수 있습니다. 이러한 이상반응은 투여 기간 동안 경고 증상 없이 발생할 수 있으며 고령자는 중대한 위장관계 이상반응의 위험이 더 클 수 있습니다. 투여 기간이 길어질수록 중대한 위장관계 이상반응의 발생 가능성이 증가될 수 있으나 단기 투여 시 이러한 위험이 완전히 배제되는 것은 아닙니다. 이 약을 투여하는 동안 위장관계 궤양 또는 출혈의 증상 및 징후에 대하여 신중히 모니터링해야 합니다.

복용 후 흔하지 않게 **신장 및 비뇨기계 장애인 단백뇨, 혈중 크레아티닌 증가, 신부전/신기능 장애**가 나타날 수 있으며 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용 시 **신장유두괴사나 신장 손상**이 일어날 수 있습니다. 또한 신혈류를 유지하는 데 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로 심부전·신부전·간부전 환자, 이뇨제·ACE 억제제·안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여 중인 환자, 고령자 등에서는 특별한 주의가 필요합니다. **투약을 중단하면 대부분 치료 전 상태로 회복**됩니다.



Etoricoxib는 2002년부터 의료용으로 사용되어 왔으며 **미국을 제외한 세계 80여개국에서 사용**되고 있습니다. 나라별로 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 강직성 척추염, 만성허리통증, 급성통증, 통풍 등에 적응증을 가지고 있으며 **COX-1보다 COX-2에 106배 강한 선택성**을 지닙니다.

위약에 비해 4배의 통증 경감 효과가 있으며 120mg 복용 시 상용되는 다른 진통제와 비슷하거나 더 나은 효능을 보였다는 연구 결과가 있었습니다. 다만 2007년 FDA는 제조사인 Merck를 상대로 '미국에서 허가를 받기 위해서는 이 약물의 이익이 위험을 상회한다는 연구결과가 더 많이 필요하다'는 레터를 발행하였습니다.

▶ 문헌 조사

→ NSAIDs는 COX(cyclooxygenase)를 저해하여 프로스타글란딘(이하 PG)의 합성을 억제합니다. NSAIDs에 의해 의도치 않게 영향을 받는 기관에는 대표적으로 위장관과 신장이 있습니다. 2010년 기준, NSAID에 의한 신장 이상을 경험하는 미국인은 250만명/년에 달합니다.

비선택성 NSAIDs는 PG와 트롬복세인(thromboxane) 생성에 있어 속도 결정 효소인 COX-1과 COX-2 모두를 억제하는데 COX-1은 본질적으로 신장에서 발현되며 COX-2는 상처나 염증에 의해 대부분의 조직에서 유도됩니다. 그러나 COX-2는 정상 성인 포유 동물의 신장에서도 검출 가능한 수



준으로 존재합니다. COX-1은 주로 신장의 혈류역학 및 사구체 여과율에 관여하며 COX-2는 수분과 염류의 배출에 관여합니다. 따라서 이들이 저해될 경우 신기능에 여러 가지 효과가 나타날 수 있습니다.

PG는 다양한 신장 기능을 조절하는데 신장의 동맥, 세관, 수질세포 및 사구체 간질세포에서 PGE₂와 PGI₂가 생성될 수 있습니다. PGE₂는 헨레고리에서 나트륨과 염소의 수송을 조절하며 신장 수질세포 혈류를 조절합니다. PGI₂는 신장 혈관의 움직임, 사구체 여과율, 레닌 방출 등에 관여합니다. 정상적인 신혈류를 유지하는 사람에게 있어 PG는 신혈류 흐름과 사구체 여과율을 유지하는데에 지배적인 역할을 하지는 않습니다.

COX-2 억제제는 NSAIDs의 유익한 효과를 유지하되 COX-1 억제에 의해 발생하는 이상반응을 줄이기 위해 개발되었으나 COX-2는 신장 혈관 조직과 족세포(podocytes)와 관련이 있고 신장의 치밀반세포(macula densa)와 수질 간질에서 지배적인 역할을 하는 COX임이 알려졌습니다. COX-2 억제제의 신장 관련 이상반응은 전통적인 NSAIDs와 유사하게 나타나는 것으로 밝혀졌습니다.

정상 혈압을 지닌 환자에서 COX-2 억제제 또는 비선택성 NSAIDs는 혈압 및 신장 기능에 유의한 영향을 주지 않았습니다. 그러나 염류가 부족한 사람의 경우 COX-2 억제제는 나



트롬과 칼륨의 저류를 일으킬 수 있으며 COX-2 억제제와 비선택성 NSAIDs는 신장 기능이 손상된 고령환자에게서 GFR 감소 및 나트륨 배출 저하를 일으킬 수 있습니다. 특히 고령환자의 경우 COX-2 억제제는 부종, 혈압 상승을 가져올 수 있으며 간기능이 저하된 환자의 경우에도 NSAIDs에 의한 신장 이상반응 위험이 있습니다.

[Walter H. Hörl.(2010). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals* 2010, 3, 2291-2321]

→ 심장 출력의 25%가 신장으로 가며 신장은 약물이 제거되는 주요 기관이므로 신장 동맥과 사구체 모세혈관은 특히 약물에 민감할 수 있습니다.

2003년부터 2008년까지 미국 플로리다 어린이 병원 및 투손 대학병원에서 NSAIDs 복용에 의한 급성 신장 손상 진단을 받은 15명의 환자(평균 나이 15.2 ± 2.3 세, 남성 5명, 여성 10명)를 대상으로 연구한 바에 따르면 이들 모두 이전에 신장 질환을 겪은 적이 없으며 권장량의 NSAIDs를 복용하였습니다. 9명에게서 단백뇨, 12명에게서 혈뇨가 나타났으며 혈청 크레아티닌은 1.2-15.3 mg/dL(평균 4.09 ± 4.24 , 정상범위 남성 0.6-1.2, 여성 0.5-1.1), eGFR은 8.2 ± 20.5 mL/min(정상범위 90 이상)으로 나타났습니다.

2명은 요독증으로 인해 투석을 받았고 1명은 6개월 동안 스테로이드로 치료를 받았습니다. 대부분이 약물 중단 후 자발



적으로 증상에서 회복되었습니다. 환자들의 평균 입원일은 7.4 ± 5.5 일이었으며 혈청 크레아티닌 $0.71 \pm 0.15 \text{mg/dL}$, eGFR $134 \pm 26.2 \text{mL/min}$ 으로 모두 회복되었으나 혈청 크레아티닌이 정상 수치로 돌아오기까지 걸린 시간은 32 ± 42 일로서 많은 환자들이 꽤 오랜 기간 동안 비정상적인 신기능을 가지고 있었던 것으로 보입니다.

NSAIDs에 의한 급성 신장 손상이 발생한 경우 약물 복용을 즉시 중단하고 신속하게 진단하는 경우 일반적으로 1주일 이내, 72-96시간 내에 회복될 수 있습니다. 그러나 약물 중단 및 진단이 지연될 경우 NSAIDs에 의한 지속적인 악화로 인해 투석이 필요한 정도까지 신장이 손상될 수 있습니다. 핏뇨, 미세 혈뇨, 측면(옆구리) 통증이 있는 단백뇨 환자의 경우 지속적인 크레아티닌 측정이 권장됩니다.

NSAIDs 복용 후 수분을 충분히 섭취하지 않는 경우에도 신장 손상에 영향을 미칠 수 있으며 설사, 구토 등에 의해 체내 수분이 감소하는 경우 NSAIDs에 의한 신독성을 증가시킬 수 있습니다. 고용량의 NSAIDs를 복용하는 경우 중등 또는 저용량 복용 시에 비해 급성 신장 손상의 위험이 커질 수 있으며 NSAIDs의 만성 사용 시 첫 달 동안 급성 신장 손상이 나타날 위험이 4배 높은 것으로 나타났습니다.

[Mehul Dixit.(2010). Significant Acute Kidney Injury Due to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Inpatient Setting. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Apr; 3(4): 1279-1285.]



→ 입원 환자의 고칼륨혈증에서 35-75%는 약물에 의한 것으로 나타났습니다. 이 중 NSAIDs는 10% 이상과 관련이 있습니다. COX-2 억제제는 신장의 PG 합성 저해에 있어 다른 NSAIDs와 유사한 효과를 나타냅니다. 약물 유도성 고칼륨혈증의 위험은 신장 기능이 저하된 환자, 당뇨 또는 저알도스테론증과 같은 칼륨 항상성 장애가 있는 환자에게서 높게 나타납니다.

인도에서 75세 남성이 급성 호흡곤란으로 응급실을 방문하였습니다. 환자는 수 년간 당뇨, 고혈압, 갑상선항진증을 앓고 있었으며 혈압, 혈당, 갑상선호르몬은 약물로 인해 잘 조절되고 있었습니다. 환자는 5년간 저염식을 하였으며 이 때 저염 소금인 염화칼륨 소금을 사용하여 요리하였습니다. 그 외에 건강기능식품, 칼륨 보충제, 칼륨보전이뇨제 등을 복용하지 않았으며 당뇨성 신경병증과 미세알부민뇨를 보고한 바 있으나 eGFR과 1달 전 검사 수치 등은 정상이었습니다.

환자는 5일 전 허리 통증이 있어 etoricoxib 90mg/day를 처방받아 3일 간 복용하였습니다 2일 후 오심, 위약, 무기력, 다리부종, 호흡곤란이 나타났습니다. 호흡곤란 증상은 점점 더 심해졌습니다. 응급실 검사 결과 고칼륨혈증이었고 calcium gluconate, salbutamol 네불라이저, glucose와 insulin 주사 등으로 응급 처치를 실시하였습니다. 환자의 칼륨 수치는 정상으로 돌아왔습니다. 이후 etoricoxib 이외의 다른 약



물들을 이전과 같이 복용했을 때 환자에게는 이상 반응이 나타나지 않았습니다.

COX-2 억제제는 위장관계 독성을 현저하게 줄였으나 신장 관련 이상반응은 다른 NSAIDs와 유사한 빈도로 나타날 수 있습니다. 심근경색, 고혈압, 체액 저류 및 울혈성 심부전과 같은 심혈관계 이상반응으로 인해 rofecoxib는 시장에서 퇴출되었으며 etoricoxib는 미국에서의 사용이 금지되었습니다. Etoricoxib는 유럽, 남미, 아시아에서 근골격계 통증 치료에 널리 사용되고 있으며 낮은 위장관계 이상반응 위험과 1일 1회 복용의 편리성 때문에 선호되고 있습니다.

이 사례에서 COX-2 억제에 의한 급성 신장 손상과 PGI₂(칼륨 배출을 증가시킴) 합성 저해는 이미 저염식으로 인해 칼륨 섭취가 많고 telmisartan을 복용하고 있던 환자에서 고칼륨혈증을 악화시킬 수 있습니다.

건강한 사람과 달리 만성 신기능 부전, 울혈성 심부전, 만성 간질환 및 고혈압 환자와 같이 나트륨 제한 및 이뇨제를 필요로 하는 환자에게 COX-2 억제제를 사용할 경우 주의를 기울여야 합니다. COX-2 억제제 복용 시작 후 1-2주 내에 전해질과 신기능을 평가하여 고칼륨혈증과 신부전에 대한 모니터링을 해야 합니다.

Etoricoxib에 의한 신장 기능 손상 및 생명을 위협하는 고칼륨혈증은 짧은 기간 복용 후에도 나타날 수 있습니다. 따라서



칼륨과 관련있는 약물을 새로이 복용하는 경우 현재의 식습관, 복용하고 있는 약물, 환자의 상태 등을 고려하는 것이 매우 중요합니다.

[Swagata Tripathy.(2010). Etoricoxib-induced life-threatening hyperkalemia and acute kidney dysfunction against the background of telmisartan and a low sodium diet. *Int J Emerg Med*. 2010 Dec; 3(4): 443-446.]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
<p>확실히 Certain</p>	<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
<p>상당히 확실히 Probable/Likely</p>	<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
<p>가능함 Possible</p>	<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
<p>가능성 적음 Unlikely</p>	<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
<p>평가 곤란 Conditional/ Unclassified</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality ▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or ▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination
<p>평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable</p>	<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