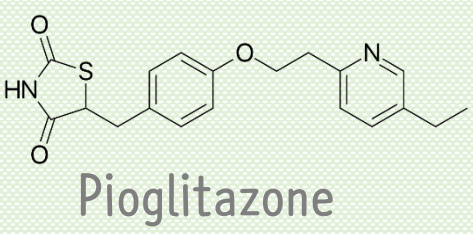
대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 부산 신도시약국 하영옥 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



Pioglitazone

에르투글리플로진/피오글리타존 복용 후 식욕부진·불면·우울감 등 이상사례 발생

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	49세 남성
현재 병력	제2형 당뇨병
과거 병력	N/A
진료 과목	내분비내과
투여 목적	혈당 조절
의심 약물	Ertugliflozin 5mg(에르투글리플로진), pioglitazone 15mg(피오글리타존)
병용 약물	Metformin 500mg(메트포르민)
이상사례	식욕부진· 불면· 우울감 등
투약 시작일	2020년 3월 25일 ertugliflozin 투약 시작, 5월 11일 pioglitazone으로 변경
발현 시점	복용 약 한달 반 후
조치 사항	Ertugliflozin에서 pioglitzone으로 처방 변경하였으나 나아지지 않아 약물 복용 중단
이상사례 경과	약물 복용 중단 후 후유증 없이 회복
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

▶ **49세 남성**이 **제2형 당뇨병**으로 인해 **약 10년간** metformin을 복용하며 **혈당을 조절**해왔습니다. 약 1년 전 glimepiride 1mg를 추가하였으며 올해 3월 20일부터는 **ertugliflozin 5mg으로 변경하여 복용**하기 시작하였습니다.

환자는 소변량이 매우 늘었으며 **식욕이 감소**하여 식사를 못하고 저혈당 증상을 반복적으로 느꼈습니다. 이로 인해 **체중이 10kg 정도 줄었습니다.**

5월 5일 경부터 **우울한 감정이 심해져** 계속 눈물이 나고 밤에 잠을 잘 수 없었으며 옥상에서 뛰어내리고 싶은 마음이 들어 한밤중에 산에 오르기도 했습니다.

5월 11일 ertugliflozin을 중단하고 **pioglitazone 15mg 1일 1회 0.5정**을 처방 받아 복용하기 시작하였으나 혈당 조절이 잘 되지 않았으며 다시 **심한 우울감**을 느껴 의사 상담 후 5월 23일부터 모든 약물 복용을 중지하였습니다.

이후 환자의 우울한 감정이 나아졌으며 식욕도 **회복되고 있다**는 추적 보고(5월 27일)가 있었습니다. 다만 환자의 혈당은 아침 공복 135-153, 식후 2시간 190-250으로 조절되지 않고 있습니다.

대한약사회 지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

에르투글리플로진/피오글리타존 복용 후
식욕부진·불면·우울감 등 이상사례 발생

▶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 **ertugliflozin에**

평가 의견 및 참고 사항

에르투글리플로진/피오글리타존 복용 후
식욕부진·불면·우울감 등 이상사례 발생

대해 가능함(possible)', pioglitazone에 대해 '상당히 확실함(probable)' 으로 하였습니다.

→ 1. [Ertugliflozin] WHO-UMC 평가기준 '가능함(possible)'입니다.

① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 '가능함'으로 평가합니다.

2. [Pioglitazone] 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.

3. [가능함] Ertugliflozin의 위약대조군연구에서 이 약 복용 후 2% 이상 보고된 이상반응으로 체중감소가 있었으며 micromedex의 자료에 의하면 배뇨의 빈도가 증가할 수 있습니다(increased frequency of urination 2.4-2.7%).

4. **[상당히 확실함]** Pioglitazone정의 국내 시판 후 조사에서 식욕부진, 변비(3명, 0.03%), 피로, 쇠약, 가슴불쾌가 각 1건 보고된 바 있습니다.

▶ 상세 사항

Ertugliflozin은 sodium/glucose cotransporter2(SGLT2) 저해제로서 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 위해 단독 또는 metformin과 병용투여합니다.

이 약물을 비롯한 SGLT2 저해제는 **'회음부 괴저'라는 중증의 생식기 감염증**을 발생시킬 수 있으므로 주의해야 합니다(2018년 8월 31일 식품의약품안전처 의약품 안전성 서한).

위약대조연구에 의하면 위약에 비해 **증가된 배뇨**가 높은 빈도로 나타났으며(위약 1.0%, 이 약 5mg 2.7%, 15mg 2.4%) **체중감소** 또한 위약에 비해 높은 빈도를 나타냈습니다(위약 1.0%, 이 약 5mg 1.2%, 15mg 2.4%).

삼투성 이뇨를 일으켜 **체액량을 감소**시킬 수 있으며 **저혈당을 유발**할 수 있습니다. Lexicomp®에 의하면 2–4%에서 **저혈량증**(hypovolemia), 3%에서 **저혈당증**(hypoglycemia)가 나타날 수 있으며 **체중감소**(2%), 심각한 **저혈량증**(1%)이 보고된 바 있습니다.

Pioglitzone은 thiazolidinedione계열의 제2형 당뇨병 치료제로서 단독 또는 sulfonylureas, metformin, 인슐린 등과

병용투여합니다.

Pioglitazone은 **방광암 위험성을 증가**시킬 수 있으며(2011년 6월 10일 식품의약품안전처 의약품 안전성 서한) 일부 환자에게서 **울혈성심부전**을 일으키거나 악화시킬 수 있습니다.

복용 후 **저혈당**(Lexicomp®에 의하면 병용요법 시 27%이하)이 나타날 수 있으며 국내에서 재심사를 위해 13,454명을 대상으로 실시한 시판 후 조사에서 **불안, 불면증**의 보고가 각 1건, **식욕부진**이 3건 있었습니다.

▶ 문헌 조사

사례의 환자는 ertugliflozin 복용 후 심한 식욕부진, 체중감소와 불면, 우울감 등을 겪게 되었으며 해당 약물 중단 후에도 증상은 나아지지 않았습니다. Pioglitazone으로 변경하여 복용하였으나 증상은 여전했으며 모든 약물 복용 중단 후 회복되기 시작했습니다.

각 약물의 허가사항에 의하면 ertugliflozin 복용 후 체중감소가 나타날 수 있으나 pioglitazone은 복용 후 체중증가가 나타날 수 있습니다. 또한 두 약물 모두에서 이상반응으로 우울감이 나타나는 경우는 많지 않았습니다. 오히려 pioglitazone이 우울증을 개선시킨다는 연구 결과들이 존재합니다.

당뇨병은 우울증과 깊은 관련이 있습니다. 또한 저혈당과 우울증 또한 관련이 있으므로 환자가 당뇨병 자체의 문제에 의

해 우울감을 느꼈을 가능성과 약물 복용 후 저혈당에 의해 우울감을 느꼈을 가능성 모두 존재합니다.

[당뇨병과 우울증]

→ 당뇨병과 우울증은 각 질환이 단독으로 나타나는 빈도(세계적으로 당뇨병 8.3%, 정신 장애 10%)에 비해 동시에 나타나는 경우가 약 2배로 많습니다. 서로에 의해 각 질환이 더욱 악화될 수 있으나 당뇨병 환자에게 있어 우울증은 중요치 않게 여겨지기도 합니다.

제1형 및 제2형 성인 당뇨병 환자 4명 중 약 1명이 유의한 우울증을 나타내지만 우울증으로 진단을 받는 경우는 10-15%에 불과하며 당뇨병 환자에게서 한 번 나타난 우울증은 자발적으로 사라지지 않고 지속되는 경향을 나타냈습니다.

당뇨병과 우울증의 관계에 대해 명확히 밝혀진 바는 없으나 시상하부-뇌하수체-부신축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis) 활성화, 염증, 수면장애, 비활동적인 생활습관, 적절치 못한 식이, 환경과 문화적인 위험요인 등 생물학적, 행동적 요소가 모두 관련 있을 것으로 생각됩니다.

높거나 낮은 혈당은 뇌 기능과 인지능력에 영향을 미칠 수 있습니다. 제1형 당뇨병 환자의 뇌 MRI 검사 결과 전두엽에서 glutamate-glutamine-gamma-aminobutyric acid 농도가 높게 나타났습니다. 동물모델에서 당뇨병은 해마와 신경생성에 영향을 미쳐 신경가소성(neuroplasticity)과 기분변화

평가 의견 및 참고 사항
에르투글리플로진/피오글리타존 복용 후
식욕부진·불면·우울감 등 이상사례 발생

에 부정적인 결과를 가져왔습니다.

당뇨병 환자에게 우울증이 나타나는 원인 중 한 가지는 혈당을 엄격히 조절해야 하는 생활 속의 스트레스를 들 수 있습니다. 역으로 우울증 환자의 경우 포화지방과 정제된 당분으로 구성된 음식을 섭취하는 경향이 있으므로 제2형 당뇨병 발생 위험이 증가할 수 있습니다. 항우울제의 사용이 당뇨병 발생 위험을 증가시킬 수도 있습니다.

당뇨병 환자의 우울증 치료 방법에는 심리 측면의 개입과 항우울제 사용 등이 있으나 항우울제는 혈당 조절에 영향을 미칠 수 있으므로 주의하여 사용해야 합니다.

[Richard I. G. Holt, et al. (2014). Diabetes and Depression. *Curr Diab Rep*. Jun; 14(6): 491.]

[저혈당증과 우울증]

→ 당뇨병 환자에게 있어 혈당 수치를 낮추는 것은 매우 중요한 목표이며 합병증 위험을 감소시키는 방법입니다. 혈당 강하 치료에 따른 잠재적인 위험은 저혈당증이며 저혈당 증상이 나타나는 경우 환자는 포도당 정제, 간단한 탄수화물 식음료 등을 섭취하여 증상에서 회복합니다. 보다 심각한 저혈당 증상이 나타나는 경우 환자는 의식을 잃거나 트라우마를 동반한 부상, 경련, 혼수상태, 심근경색, 인지능력 상실을 경험할 수 있으며 심하게는 사망으로 이어질 수 있습니다. 미국에서 약물 이상반응으로 응급실에 입원하는 환자의 약 1/4은 혈당강

평가 의견 및 참고 사항

에르투글리플로진/피오글리타존 복용 후
식욕부진·불면·우울감 등 이상사례 발생

하제에 의한 저혈당증에 의한 것으로 알려져 있습니다.

당뇨병 환자가 식사를 불규칙하게 하고 혈당을 제대로 확인하지 않거나 혈당강하제를 비정기적으로 복용하는 등 스스로를 제대로 관리하지 않을 때 저혈당증이 나타날 수 있습니다. 또한 알코올 섭취, 운동량 증가 등이 저혈당증과 관련 있습니다.

저혈당증과 우울증의 관계에 대한 연구에서 4,119명의 당뇨병 환자를 대상으로 하였을 때 우울증이 있는 환자는 우울증이 없는 환자에 비해 젊고 여성이며 미혼인 경향이 있었으며 같은 기간 동안 당뇨병을 앓았더라도 인슐린 사용 시 우울증 발생 빈도가 높았습니다.

우울증이 없는 당뇨병 환자 중 6.4%가 심각한 저혈당 증상을 경험한 적이 있었으며 반면 우울증을 동반한 당뇨병 환자 중에서는 10.7%가 심각한 저혈당 증상을 경험했다고 하였습니다. 우울증은 처음 심각한 저혈당증이 나타난 시기 및 빈도와 유의하게 관련이 있었습니다.

(우울증 환자의 경우 본인에 대한 관리를 제대로 하지 못해 저혈당증 경험이 증가할 수 있으며 저혈당증이 환자의 우울감에 영향을 미쳤을 가능성 또한 배제할 수 없습니다.)

[Wayne J. Katon, et al. (2013). Association of Depression With Increased Risk of Severe Hypoglycemic Episodes in Patients With Diabetes. *Ann Fam Med*. May; 11(3): 245–250.]

평가 의견 및 참고 사항

에르투글리플로진/피오글리타존 복용 후
식욕부진·불면·우울감 등 이상사례 발생

[당뇨병 환자의 연령대 및 치료법과 우울증]

당뇨병 환자에게서 우울증 위험은 증가하며 연령대 및 당뇨병치료제 종류에 따라 영향을 받을 수 있습니다. 353명의 당뇨병 환자를 중년층(40-47세) 175명과 노년층(70-72세) 178명으로 나누어 분석하였을 때 중년층에서는 당뇨병이 없는 대조군에 비해 약 2배(odds ratio, OR(교차비) 1.96)의 우울증 발생률을 나타냈으나 노년층에서는 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았습니다.

또한 환자를 미치료군, 경구 혈당강하제 복용군, 인슐린 투여군으로 나누었을 때 중년층 경구 혈당강하제 복용군에서 우울증 발생률이 가장 높았습니다(OR 2.86). 또한 중년층 경구 혈당강하제 복용군은 이미 항우울제를 복용하고 있는 비율 또한 가장 높았습니다(OR 4.79).

경구용 혈당강하제를 복용한 40대에서 우울증 발생률이 가장 높게 나온 데에 대해서는 몇 가지 설명이 가능합니다.

첫째, 경구용 혈당강하제 자체의 치료가 우울증을 유발할 수 있다는 가정입니다. 그러나 이에 대한 확실한 근거는 존재하지 않습니다.

둘째, HbA1c(당화혈색소)에 대한 정보가 없으므로 질병의 중증도를 알 수 없으나 경구용 혈당강하제를 복용하는 사람들은 당뇨병을 관리하기 어려운 상태인 경우가 많으며 그 결과 우울증 위험이 증가할 수 있습니다. 이미 HbA1c와 우울증의

평가 의견 및 참고 사항

에르투글리플로진/피오글리타존 복용 후
식욕부진·불면·우울감 등 이상사례 발생

관련성은 증명된 바 있습니다. 또한 반대로 우울증으로 고생하는 사람이 제2형 당뇨병 진단을 받았을 때 생활 습관 변화가 어려운 경우 의사는 경구용 혈당강하제를 조기에 처방할 가능성이 있습니다.

셋째, 상대적으로 젊은 당뇨병 환자군에서 우울증 위험이 증가하는 것은 제2형 당뇨병 발병률이 사회· 경제적 지위가 낮은 사람들에게서 높아지는 사실로도 설명할 수 있습니다. 또한 심리적 스트레스 요인에 많이 노출되는 사람이 더 이른 나이
에 당뇨병과 같은 만성 질환을 앓는 경우가 있습니다. 심리적 스트레스 요인은 우울증과 깊은 관련성이 있습니다.

이 연구는 임상 데이터가 부족하고 사례의 수가 적다는 한계가 있으나 경구용 혈당강하제로 치료받는 젊은 당뇨병 환자들 사이에서 우울증 발생이 증가할 수 있다는 점을 시사하고 있습니다. 공중 보건 관점에서 당뇨병에 동반되는 우울증의 유병률과 그 영향을 감소시키기 위한 예방 전략에 대해 생각해 볼 필요가 있겠습니다.

[Line I Berge, et al. (2015). Depression in Persons With Diabetes by Age and Antidiabetic Treatment: A Cross-Sectional Analysis With Data From the Hordaland Health Study. *PLoS One*. May 26;10(5):e0127161.]

Uppsala Monitoring Centre

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
확실함 Certain	▷ 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
상당히 확실함 Probable/Likely	▷ 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	▷ 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	▷ 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	▷ 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	▷ 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