

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.

(해당 사례는 대전 하나약국 김연옥 약사님(사례 1)과 대구 정다운약국 정명진 약사님(사례 2)의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

▶ 에스트리올 질좌제 투여 후 전신증상(발열, 통증, 구토 등) 이상사례 발생 ◀

이상사례보고 접수 내용

| | 사례 1 | 사례 2 |
|---------|--|---------------------|
| 나이·성별 | 67세 여성 | 62세 여성 |
| 현재 병력 | N/A | N/A |
| 과거 병력 | N/A | N/A |
| 진료 과목 | 산부인과 | |
| 투여 목적 | 폐경기 증후군 증상 완화를 위해 투여 | |
| 의심 약물 | 에스트리올 0.5mg 질좌제(estriol vaginal suppositories) | |
| 병용 약물 | N/A | N/A |
| 이상사례 | 발열(고열) | 열감을 동반한 통증, 구역, 구토 |
| 투약 시작일 | 2020년 9월 | 2020년 9월 |
| 발현 시점 | 투여 직후(3일 후 보고) | 투여 직후(1일 후 보고) |
| 조치 사항 | 투여중지 | 투여중지 |
| 이상사례 경과 | 후유증 없이 회복 | 회복중 |
| 사후 조치 | 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함 | 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함 |

이상사례보고 상세 내용

사례 1

- 67세 여성이 폐경기 증후군에 의한 비뇨생식기 건조 등을 완화시키기 위해 에스트리올 0.5mg 질좌제 (오베스틴질좌제[®])(estriol vaginal suppositories)를 처방받아 투여하였습니다.

환자는 투여 후 고열을 경험하였으며 약물에 의한 것이라고 생각하지 못하였으므로 코로나19 바이러스 감염을 의심하여 보건소에 전화 문의를 하기도 하였습니다.

보건소에서 "현재 복용·투여 중인 약물이 있다면 중지해볼 것"을 권고받았으며 환자는 에스트리올 질좌제를 2회 투여 후 중단하였고 곧 회복되었습니다.

사례 2

- 62세 여성이 폐경기 증후군 증상을 완화시키기 위해 에스트리올 0.5mg 질좌제를 처방받아 투여한 후 곧 열감을 동반한 통증, 구역, 구토 등을 경험하였습니다.

환자는 약물 투여를 중지하였고 회복중에 있습니다.

평가의견 및 참고 사항

■ 인과성 평가

- 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 확실함'으로 평가합니다.

2. [상당히 확실함] 에스트리올 질좌제(estriol vaginal suppositories)의 허가사항에는 약물 투여 후 발열반응이 기재되어 있지 않으나 에스트리올 질좌제 사용 후 인플루엔자 유사 증상이 나타난 사례가 있으므로 관련성 있음으로 평가합니다.

또한 에스트리올 질좌제는 국소 적용 후 전신 흡수되므로 전신적 에스트로겐 투여 시 나타나는 이상반응과 일반적 주의를 고려할 필요가 있습니다.

에스트로겐 투여 후 골흡수 억제작용, 골형성 촉진작용, 골량 증가 작용이 나타날 수 있으며 투여 후 드물게 오한과 같은 감기유사증상이 보고된 바 있습니다. 또한 사용 후 두통, 구토, 배탈, 우울한 기분 등의 이상반응이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

에스트리올 질좌제(estriol vaginal suppositories)는 갱년기와 폐경 이후, 또는 난소적출술 후 에스트로겐 결핍으로 인한 외음질 질환 및 증상(위축성 질염, 외음부 가려움, 성교 불쾌감 등)에 효능·효과가 있는 약물로서 1일 1회 0.5mg을 증상이 완화될 때까지, **보통 3주간 취침 시 질내 깊숙이 삽입**합니다. 유지요법으로 1주 2회, 1회 1개를 투여하며 가능한 최소기간, 최소량을 투여하도록 합니다. 유지요법을 실시하는 경우 계속 투여할 지 여부를 판단하기 위해 **매 2-3개월마다 4주간의 휴약기**를 가지도록 합니다.

투여 후 적용부위 자극 및 가려움증, 유방 불편감 및 유방 압통, 불규칙한 질출혈, 과도한 질 점액 분비, 구역, 체액저류 등의 반응이 나타날 수 있으며 두통, 배탈, 칸디다증, 혈전성 정맥염, 고혈압 등의 이상반응이 나타날 수 있습니다.

또한 에스트로겐 단독 및 프로게스테론과의 복합 요법 사용 시 자궁 내막암, 유방암, 난소암, 정맥 혈전색전증, 관상동맥질환, 허혈성 뇌졸중, 만 65세 이상에서 잠정적 치매의 위험성이 증가할 수 있습니다.

국내 허가사항에는 기재되어 있지 않으나 Lexicomp[®]에 의하면 투여 후 호흡기 등에서 **인플루엔자 유사 증상**이 나타날 수 있습니다 (인플루엔자 유사 증상(influenza-like illness, flu-like illness)이란 일반적으로 발열을 동반한 급성 호흡기 증상을 의미하며 주로 38°C 이상의 갑작스러운 발열과 함께 기침 또는 인두통을 보이는 경우를 뜻합니다).

질좌제와 같은 국소 제제 사용 후 나타나는 전신증상에 대해 약물과의 관련성을 간과할 수 있습니다. 드물지만 **에스트리올 질좌제 사용 후 발열, 통증, 구토 등 전신증상이 나타날 수 있음을 인지하고 환자에게 해당 증상이 나타났을 때 약물과의 관련성을 고려해보는 것이 좋겠습니다.**

■ 문헌 조사

- 1918년 Macht은 모르핀(morphine)과 아트로핀(atropine) 등의 약물이 질을 통해 흡수되는 것을 밝혔습니다. **질내 투여된 약물은 국소적인 치료 작용을 나타냄과 동시에 전신 작용을 나타냈습니다.** 과거에는 분만 유도를 위해 미소프로스톨(misoprostol)을 질내 투여하는 등 경구 제제를 FDA의 승인을 받지 않은 상태로 질내 사용하는 경우도 있었으며, 옥시부티닌(oxybutynin)은 경구용으로

출시되었으나 이후 과민성 방광 치료를 위해 질내 링 형태로 개발되기도 하였습니다.

질은 혈관이 매우 발달하여 약물 투여 시 흡수가 잘 되는 기관입니다. 경구용 약물의 단점은 약물 상호작용, 위장관에서의 불규칙한 약물 흡수, 간 초회효과(hepatic first pass effect) 등이 있으며 경피전달제제는 피부의 지방분포에 따라 전달되는 약물의 양이 달라질 수 있습니다. 질내 투여 약물은 이와 같은 단점을 개선할 수 있는 제제입니다.

약물을 질내 투여하는 경우 일부 환자들은 약물이 체외로 빠져나갈 것을 우려하기도 합니다. 그러나 직립한 상태의 여성에게서 질의 근위부(proximal, 자궁경부에 가까운 쪽)는 상대적으로 수평을 이루고 있으며 이곳에서 질벽 주름(rugae)를 통해 약물 흡수가 이루어집니다. 또한 질의 신경분포는 주로 원위부(distsal, 외부생식기에 가까운 쪽)에 집중되어 있고 약물 흡수가 일어나는 수평 형태의 근위부에는 감각 말단(sensory ending)이 거의 존재하지 않기 때문에 약물의 질내 투여는 생각보다 불편하지 않습니다.

[Megan Krause, et al. (2009). Local Effects of Vaginally Administered Estrogen Therapy: A Review. *J Pelvic Med Surg.* 2009 May; 15(3): 105–114. doi: 10.1097/SPV.0b013e3181ab4804]

- 폐경기 증상은 미약한 수준부터 전신쇠약에 이르기까지 다양한 형태로 나타납니다. 안면홍조와 야간 발한 등 혈관운동성 증상은 삶의 질에 큰 영향을 미칩니다. 혈관운동성 증상은 시간이 흐름에 따라 점차 나아지기도 하지만 비뇨생식기 증상은 일반적으로 나이가 들어감에 따라 더욱 악화됩니다.

질 건조와 성교통을 동반하는 위축성 질염은 폐경기 여성의 45%에서 나타나는 매우 흔한 증상이며 요실금과 요로감염 발생도 증가

합니다. 에스트로겐 농도가 감소함에 따라 골질량(bone mass)이 감소하여 골절 위험이 증가하고 심혈관계 질환 발생률도 동일 연령 남성 수준까지 증가하게 됩니다.

경구 호르몬 치료의 위험·편익 평가에 대해서는 아직 논란의 여지가 있으나 질에 국소적으로 투여하는 호르몬 요법은 폐경기 증후군 치료에서 좋은 치료 효과를 보여왔습니다. 약물을 질에 투여하는 경우 상피를 통해 잘 흡수되며 간 초회효과를 피할 수 있다는 장점이 있고 경구 제제에 비해 이상반응이 적게 나타납니다. 질내 투여하는 에스트로겐 제제는 에스트로겐 혈중 농도를 상승시키고 혈관운동, 지질 프로필, 골밀도를 개선시키며 위축성 질염 치료에 효과적입니다.

또한 유방암이 있는 여성의 경우 경구 에스트로겐 제제는 금기이지만 저용량의 에스트로겐을 질에 투여함으로써 폐경기의 비뇨생식기 증상을 완화시킬 수 있습니다. 자궁내막암과 관련해서는 질내 투여된 에스트로겐이 자궁내막암에 미치는 영향에 대해 확실치 않으나 일부 전문가들은 에스트로겐보다 프로게스테론을 주기적으로 사용 할 것을 권고하기도 합니다. 반면 질내 투여 에스트로겐에 의한 자궁내막 증식률은 매우 낮으므로 프로게스테론 또는 자궁내막 생검 모니터링이 딱히 필요치 않다고 주장하는 전문가들도 있습니다.

[Megan Krause, et al. (2010). Systemic Effects of Vaginally Administered Estrogen Therapy: A Review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* May; 16(3): 188–195. doi: 10.1097/SPV.0b013e3181d7e86e]

- 에스트리올은 천연 에스트로겐으로서 주로 질크림 또는 질좌제로 사용됩니다. 에스트로겐 결핍에 의한 폐경기 증후군 증상을 완화 시켜주며 임상적으로 폐경기 여성의 요로감염 예방에 사용하는 경우도 있습니다. 에스트리올을 질에 국소적용하는 경우 1–2시간 후 최고 혈중 농도에 도달하며 제거 반감기는 6–9시간입니다.

2008년 네덜란드의 약물감시센터에 에스트리올 질크림/질좌제를 사용한 후 인플루엔자 유사 증상 또는 발열을 보고한 사례가 13건 있었으며 2015년 11월까지 총 49건의 사례가 보고되었습니다. 이 중 약물 투여 중단 후 회복된 사례가 36건이었으며 이외의 경우 증상은 몇 시간에서 최소 1일 이내에 자연스럽게 사라졌습니다. 재투여 시 동일한 이상반응이 나타난 사례가 20건이었으며 이상반응 발생 시점은 투약 직후부터 투약 3일 후까지 다양했습니다.

에스트리올 질크림/질좌제에 의한 인플루엔자 유사 증상 또는 발열 기전은 명확히 밝혀지지 않았습니다. 에스트로겐은 시상하부(hypothalamus)에서 체온 조절에 관여하며 이러한 체온 조절 기능에 의해 발열이 나타났을 수 있습니다. 폐경기 여성은 에스트로겐 농도 감소에 의해 안면홍조가 나타날 수 있는데, 기전은 명확하지 않으나 폐경기 여성에게 에스트로겐 투여 시 체온 조절 기능이 균형을 회복하였고 안면홍조 현상이 사라졌습니다.

또 다른 가설은 에스트로겐이 국소에서 대사되어 그 대사체가 핫텐(haptens)으로 작용한다는 것입니다. 에스트로겐이 4-수산화(hydroxylation)되는 과정에서 주로 CYP1B1이 촉매작용을 하는 것으로 알려져 있는데 CYP1B1 효소는 유방, 난소, 자궁 등 주로 에스트로겐의 표적 조직에서 발현됩니다. 국소에서 CYP1B1 효소의 촉매작용에 의해 만들어지는 에스트로겐의 4-수산화 대사체는 자유 라디칼을 생성합니다. 이때 생성된 자유 라디칼이 핫텐으로 작용하여 항원으로서 항체 형성을 자극할 수 있으며 핫텐-항체 복합체가 보체에 결합할 수 있습니다. 이러한 항원-항체 반응을 통해 인플루엔자 유사 증상이 나타날 수 있으며 참고로 리팜피신(rifampicin) 유도성 인플루엔자 유사 증상 역시 핫텐 반응에 의해 나타나는 것으로 알려져 있습니다.

2015년 기준, 유럽(EMA)과 WHO의 약물감시센터에 보고된 에스트리올 관련 인플루엔자 유사 증상 또는 발열 이상반응 건수와 보고 오즈비(reporting odds ratio, ROR, 집단간 비교를 통해 확률이 얼마나 높은지 나타내는 수치)는 [표 1]과 같았습니다. 특히 인플루엔자 유사 증상의 보고 오즈비가 높게 나타났습니다.

[표 1] 에스트리올과 인플루엔자 유사 증상 또는 발열 이상반응
(2015년 기준)

| 이상반응 | 보고건수 | ROR(95% 신뢰구간) |
|-------------|---------|-----------------|
| 인플루엔자 유사 증상 | 유럽: 33 | 25.6(17.9–36.6) |
| | WHO: 41 | 9.4(6.9–12.9) |
| 발열 | 유럽: 22 | 1.7(1.0–2.4) |
| | WHO: 67 | 1.9(1.5–2.4) |

참고로 에스트리올은 안전성과 유효성 측면에서 기존의 에스트로겐 제제보다 더 나은 점을 찾지 못했다는 이유로 FDA의 승인을 받지 못했습니다(우리나라를 비롯, 유럽·호주·일본·남미 등의 국가에서 사용 중).

[“Influenza like reactions after vaginal administration of estriol”, Netherlands pharmacovigilance centre lareb, last modified Mar 2. 2016, accessed Sep 22. 2020, <https://www.lareb.nl/en/news/influenza-like-reactions-after-vaginal-administration-of-estriol>]

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 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 | <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 |