

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 서울 재성약국 조중제 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

▶ 멜록시캄 복용 후 혈중칼륨농도 증가 이상사례 발생 ◀

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	70세 남성
현재 병력	통풍, 관절염
과거 병력	N/A
진료 과목	류마티스 내과
투여 목적	관절염에 의한 통증 완화를 위해 복용
의심 약물	멜록시캄 7.5mg(meloxicam)
병용 약물	알로푸리놀 100mg(allopurinol), 디아세레인 50mg(diacerein), 트리메부틴 150mg(trimebutine), 레바미피드 100mg(rebamipide), 위령선·괄루근·하고초
이상사례	혈중칼륨농도 증가
투약 시작일	2018년 말
발현 시점	최근 칼륨 수치 증가를 확인함
조치 사항	멜록시캄을 통증이 있을 때에만 복용하도록 처방 변경
이상사례 경과	N/A
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

- 70세 남성 환자가 통풍 치료를 위해 2011년 5월부터 현재까지 매일 알로푸리놀 100mg(allopurinol) 2정을 복용해왔습니다.

또한 환자는 관절염으로 인한 통증 치료를 위해 2017년에 멜록시캄 7.5mg(meloxicam)을 3개월 정도 복용하였으며 2018년 12월부터는 멜록시캄, 디아세레인 50mg(diacerein), 트리메부틴 150mg(trimebutine), 레바미피드 100mg(rebamipide), 위령선·괄루근·하고초를 매일 복용했습니다.

환자는 최근 건강검진을 받았으며 검사 결과 혈중칼륨농도가 증가해 있는 것을 발견하였습니다. 병원 상담 결과 멜록시캄이 고칼륨혈증을 유발할 수 있으므로, 멜록시캄을 매일 복용하는 처방에서 아플 때에만 복용하도록 처방이 변경되었습니다.

평가 의견 및 참고 사항

■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 ‘가능성 높음(probable)’으로 하였습니다.

1. 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준에 따라 ‘가능성 높음(probable)’입니다.(WHO-UMC 기준으로는 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 유해사례를 설명할 수 없으며 (+2)
- ⑤ 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않고 (+1)

- ⑥ 허가사항에 반영되어 있으며 (+3)
- ⑦ 약물 재투여 정보가 없고 (0)
- ⑧ 유발검사, 약물농도 검사 등 특이적인 검사를 시행하지 않았으므로 (0)

총 9점이며 이는 **‘가능성 높음(=상당히 확실함), 6-11점 > 70%’** 구간에 해당합니다.

2. [가능성 높음] 멜록시캄 복용 후 수분 저류, 고칼륨혈증, 드물게 급성 신부전, 소변량의 감소, 빈뇨, 비뇨기 감염, 간질성신염 등이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

멜록시캄(meloxicam)은 oxicam 유도체 계열의 NSAIDs로서 통증과 운동실조를 수반하는 골관절염(퇴행성관절염)의 급성악화 시 단기간의 증상치료, 류마티스관절염 및 강직척추염의 증상치료에 사용되는 약물입니다.

이 약을 비롯한 NSAIDs 약물은 중대한 **심혈관계 혈전 반응, 심근 경색증 및 뇌졸중의 위험**을 증가시킬 수 있으며, **위 또는 장관의 출혈, 궤양 및 천공을 포함한 위장관계 이상반응**의 위험을 증가시킬 수 있습니다.

NSAIDs는 **칼륨, 나트륨 및 수분의 저류를 유도**하여 복용하는 환자에게서 **체액 저류 및 부종**이 나타날 수 있으며 심부전을 악화시킬 수 있으므로 체액저류 또는 심부전이 있는 환자에서 신중히 투여해야 합니다.

특히 당뇨병 환자 또는 혈중 칼륨농도를 증가시키는 약물과 병용투여 시 **고칼륨혈증**이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 칼륨 수치의 정기적인 관찰이 필요합니다.

멜록시캄은 1977년에 개발되어 우리나라에서는 2009년, 미국에서는 2000년에 허가를 받은 약물입니다. 사이클로옥시게나제(이하 COX)-1보다 **COX-2를 저해하는 편**이며 특히 최소 치료 농도에서 COX-2에 더욱 선택성을 나타냅니다.

■ 문헌 조사

- **고칼륨혈증**이란 혈중 칼륨 농도가 정상($3.5\text{--}5.0\text{mEq/L}$) 이상으로 과도하게 상승하여 5.5mEq/L 이상이 된 상태를 의미하며 임상적으로는 6.0mEq/L 를 기준으로 보는 경우도 있습니다. 고칼륨혈증은 **NSAIDs**에 의해 발생하는 신장 합병증 중 하나의 형태로 나타날 수 있습니다.

프로스타글란딘은 신장에서의 레닌 생성을 자극하여 알도스테론 합성에 영향을 미치는데 **NSAIDs는 신장의 프로스타글란딘(특히 PGE₂와 PGI₂) 합성을 저해**하므로 칼륨 항상성이 깨질 수 있습니다.

또한 프로스타글란дин은 높은 전도도를 가진, 개방된 칼륨 채널의 수를 증가시키고 칼륨 배출을 촉진하는데 **NSAIDs에 의해 개방된 칼륨 채널이 감소되어 신장에서의 칼륨 분비가 저해**됩니다.

NSAIDs에 의해 신장의 칼륨 배출이 감소하여 고칼륨혈증이 나타나는 현상은 인도메타신(indomethacin)에서 처음 발견되었습니다.

저레닌성 저알도스테론증(hyporeninemic hypoaldosteronism)이 있는 환자와 **칼륨 보존성 이뇨제 및 ACEI 등의 약물을 복용하고 있는 환자의 경우 NSAIDs를 사용하면 고칼륨혈증 위험이 증가합니다.**

[Mark A Perazella. (2000). Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *The American Journal of Medicine*. Volume 109, Issue 4, September, Pages 307–314.]

- 미국에서는 입원 환자의 1-10%가 고칼륨혈증을 경험하며 지역 기준(community based)으로 보았을 때에는 정확한 유병률을 알 수 없습니다. 다만 만성 신장 질환자, 신장의 칼륨 배출 능력이 감소한 환자 등에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있으며, 이러한 환자들에게서 질병에 의한 스트레스, 탈수, 칼륨 향상성에 영향을 줄 수 있는 약물 복용 등에 의해 급성으로 고칼륨혈증이 나타날 수 있습니다.

특히 NSAIDs는 프로스타글란딘 생성을 감소시키므로 신장의 구심성 세동맥(afferent arteriolar) 혈류가 감소하며 레닌과 알도스테론 분비가 저해되고 칼륨 배출이 감소합니다.

이외에도 고칼륨혈증을 유발할 수 있는 약물은 많으며 대표적인 약물들을 아래의 [표 1]에 나타냈습니다.

[표 1] 고칼륨혈증 유발 가능 약물

약물	기전 등
아미로라이드(amiloride), 트리암테렌(triamterene), 트리메토프림(trimethoprim, 펜타미딘(pentamidine))	신장 세뇨관과 세포내 구간 사이의 전기적 기울기를 감소시켜 칼륨이 세포로부터 떠나게 되고, 칼륨 배출이 감소함.
아미노산(amino acid)*	라이신(lysine), 아르기닌(arginine), 엡실론 아미노카프로익 산(epsilon-aminocaproic acid) 등은 세포 내로 이동하여 칼륨과 교환될 수 있으므로 고칼륨혈증 유발 가능함.
ARBs, ACEI	알도스테론 합성을 감소시킴; 이뇨제 병용 시 고칼륨혈증 발생 가능성을 낮출 수 있음; ARB가 ACEI보다 고칼륨혈증 유발 가능성성이 낮음.
아졸계(azole) 항진균제	부신 스테로이드 합성을 억제하므로 알도스테론 결핍이 나타날 수 있음.

약물	기전 등
β 차단제	나트륨-칼륨-ATP가수분해효소(Na^+-K^+ adenosine triphosphatase(ATPase)) 활성을 감소시킴; β_2 효능제는 칼륨 농도를 감소시킬 수 있음.
사이클로스포린 (cyclosporin), 타크로리무스(tacrolimus)	레닌 분비 억제, 알도스테론 합성 감소, 집합관에서의 칼륨 분비 감소.
디곡신(digoxin)(독성을 나타내는 수준에서)	나트륨-칼륨-ATP가수분해효소(Na^+-K^+ adenosine triphosphatase(ATPase)) 활성을 감소시킴.
불소 독성	알도스테론 합성 감소; 불소 함유량이 높은 물을 마시는 투석 환자에게서 나타날 수 있음.
포도당 주입 또는 인슐린 결핍	포도당 주입에 의해 혈당이 높아지면 고장성(hypertonicity) 상태가 되어 세포 내 공간으로부터 칼륨이 방출되므로 고칼륨혈증을 유발할 수 있음. 만니톨과 같은 제제에 의해서도 고장성 상태가 될 수 있음.
헤파린	신장 기능이 감소한 환자에게서 고칼륨혈증을 유발시킬 수 있음; 부신의 알도스테론 합성을 억제함.
NSAIDs	프로스타글란딘 생성이 감소하여 신장 구심성 세동맥 혈류 감소, 레닌과 알도스테론 분비 억제. 일반적인 NSAIDs와 선택적 COX-2 저해제가 유사하게 작용함.
농축적혈구(packed red blood cells)	저장된 세포들은 부분적으로 용혈되어 주입 시 칼륨이 분비될 수 있음.
페니실린 G 칼륨	신장 기능이 저하된 환자에게서 칼륨 부하를 증가시켜 고칼륨혈증 유발 가능; 경구·정맥 투여 가능.
칼륨 보충제 또는 칼륨염을 함유한 염분 대용제	특히 신장 기능이 저하된 경우 칼륨 섭취는 고칼륨혈증을 유발할 수 있음; 바나나, 멜론, 오렌지 주스 등의 식품을 포함.

약물	기전 등
스피로노락톤 (spironolactone)	세뇨관에서 알도스테론이 수용체에 결합하는 것을 저해함.
석시닐콜린 (succinylcholine)	외상 또는 화상 환자 등 골격근에 손상을 입은 경우 니코틴성 아세틸콜린 수용체를 증가시켜 칼륨이 세포 내에서 혈장으로 배출될 수 있음.
허브 등의 식품	노니주스, 알팔파, 민들레, 쇠뜨기(호스테일, horsetail), 쌈기풀(nettle) 등의 허브는 고농도의 칼륨을 함유하고 있음.

*— 고칼륨혈증은 정맥영양의 한 부분으로서 아미노산을 정맥주사하는 경우 발생할 수 있으며 아미노산 경구 섭취에 의한 고칼륨혈증 발생에 대해서는 아직 알려진 바 없음.

[Joyce C. Hollander-Rodriguez, et al. (2006). Hyperkalemia. *Am Fam Physician*. Jan 15;73(2):283-290.]

※ 참고사항: 가성고칼륨혈증(pseudohyperkalemia)

▶ 혈중 칼륨 농도가 높게 나타나지만 임상적 증상이나 심전도 이상소견이 없는 경우 가성고칼륨혈증(pseudohyperkalemia)을 고려해볼 수 있습니다. 가성고칼륨혈증은 백혈구, 혈소판 등이 증가하였을 때 응고과정이나 혈액채취 과정에서 나타날 수 있고, 채혈 시 실내 온도가 낮거나 실온에 혈액을 오랫동안 놓아두었을 때에도 나타날 수 있습니다. 채혈 시 과도한 압박대의 사용 및 지나친 팔운동 등에 의해 근육세포가 파괴되는 경우에도 혈장의 칼륨 농도가 일시적으로 상승할 수 있습니다.

특히 만성 신부전 환자의 경우 상당수가 가성고칼륨혈증을 경험할 수 있으므로 혈액투석 환자의 경우 임상 증상이나 심전도상의 이상이 없는 고칼륨혈증 환자에게서는 혈구 수와 관계 없이 가성고칼륨혈증을 한 번쯤 의심해 볼 필요가 있습니다.

[최창렬, et al. (2001). 혈액투석 환자의 가성 고칼륨혈증. 대한신장학회지: 제 20권 제 5호.]

▶ 가성고칼륨혈증이란 실제로는 혈장(plasma) 칼륨 농도가 정상임에도 혈청(serum) 칼륨 놓도가 높게 나타나는 현상으로서 약 50년 전 체외(in vitro) 실험에서 처음으로 나타났습니다.

특히 백혈구 수 증가를 수반하는 고칼륨혈증의 원인은 대체로 악성 백혈구 용해에 의한 세포 내 칼륨 방출인데, 이러한 백혈구 용해 및 칼륨 방출을 야기하는 요소는 매우 다양합니다. 과거에는 세포 용해를 혈액 응고에 의한 이차적인 현상으로 간주하였으나 최근에는 기계적인 문제가 대두되었습니다.

혈액 채취용 진공관, 병원의 기송관(pneumatic tube) 시스템, 지혈대 사용 등에 의해 악성 백혈구가 용해될 수 있으며 심지어 혈액을 채취한 주사기를 흔들거나 혈액 배양 시간이 길어질 경우에도 깨지기 쉬운 백혈구 용해에 의해 칼륨 놓도가 실제와 달리 높게 측정될 수 있습니다. 혈액을 혈청 분리용 겔에 보관하였다가 다시 원심분리하는 경우에도 가성고칼륨혈증이 나타날 수 있으며 보관 시간이 증가함에 따라 고칼륨혈증의 정도가 증가하였습니다.

[Akriti G Jain, et al. (2018). Pseudohyperkalemia: To Treat or not to Treat. *Cureus*. Nov; 10(11): e3570. doi: 10.7759/cureus.3570]

▶ 혈청 칼륨 놓도가 혈장 칼륨 놓도보다 0.4mmol/L 이상 높은 경우 가성고칼륨혈증에 대해 고려해 볼 수 있으며 부적절한 치료를 줄이기 위해서는 1.0mmol/L 정도의 차이를 현실적인 기준으로 보기도 합니다.

칼륨은 깨지기 쉬운 악성 백혈구 외에도 혈액 응고 중 혈소판에서 방출될 수 있으므로 고칼륨혈증을 진단하기 위해서는 신장 기능 검사와 혈구 수(백혈구 및 혈소판 수)에 대한 평가가 수반되는 것이 좋겠습니다.

[Tomáš Šálek.(2018). Pseudohyperkalemia – Potassium released from cells due to clotting and centrifugation – a case report. *Biochem Med (Zagreb)*. Feb 15; 28(1): 011002. doi: 10.11613/BM.2018.011002]

한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0(2009)

시간적 선후관계

▷ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?

- 선후관계 합당 (+3)
- 선후관계 모순 (-3)
- 정보없음 (0)

감량 또는 중단

▷ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?

- 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

▷ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?

- 예 (+1)
- 아니오 (-1)
- 정보없음 (0)

병용약물

▷ 병용약물에 대한 정보가 있는가?

- 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

▷ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?

- 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1)
- 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1)
- 정보없음 (0)

약물에 대해 알려진 정보

- 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3)

- 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2)
- 알려진 바 없음 (0)

재투약

▷ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?

- 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3)
- 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2)
- 재투약하지 않음 (0)
- 정보없음 (0)

특이적인 검사

▷ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?

- 양성 (+3)
- 음성 (-1)
- 결과를 알 수 없음 (0)
- 정보없음 (0)

▷ 최고 점수 : 19점, 최하 점수 : -13점

- 12점 이상 : 확실함(Certain) > 90%
- 6-11점 : 가능성 높음(Probable) > 70%
- 2-5점 : 가능성 있음(Possible) 50%
- 1점 이하 : 가능성 낮음(Unlikely) < 30%