

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.)

▶ 아미오다론 복용 후 갑상선기능이상 이상사례 발생 ◀

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	59세 남성
현재 병력	상세불명의 심방세동
과거 병력	N/A
진료 과목	순환기내과
투여 목적	부정맥 치료를 위해 투여
의심 약물	아미오다론 200mg(amiodarone)
병용 약물	리바록사반 15mg(rivaroxaban)
이상사례	갑상선기능이상
투약 시작일	2020년 7월 20일
발현 시점	약 130일 간 복용 후 가이드라인에 따라 11월 11일 갑상선기능검사에서 이상이 발견됨
조치 사항	11월 23일 재진 시 아미오다론에서 드로네다론 400mg(dronedarone)으로 처방 변경
이상사례 경과	N/A
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

- 59세 남성 환자가 부정맥 치료를 위해 2020년 7월 20일부터 아미오다론 200mg(amiodarone)과 리바록사반 15mg(rivaroxaban)을 처방받아 약 130일 간 복용했습니다. 환자는 약물 복용 중 특별한 증상을 느끼지 않았으나 아미오다론 치료 가이드라인에 따라 복용 3개월 후 갑상선기능검사를 받았고 그 결과 갑상선기능이상이 발견되었습니다. 환자는 그 결과가 갑상선기능저하증인지 갑상선기능항진증인지 잘 알지 못했습니다.

11월 11일 검사를 하였으며 11월 23일 재진 시 담당 주치의로부터 갑상선 수치가 안좋아졌다는 얘기를 들었고 처방이 아미오다론에서 드로네다론 400mg(dronedarone)으로 변경되었습니다.

복약상담 시 환자에게 아미오다론과 갑상선기능이상의 관련성에 대해 알리고 드로네다론에 대한 설명과 함께 변경된 약품을 복용하도록 안내하였는데 환자는 남은 약이 아까워 2일 정도 더 복용했다고 합니다. 다시 한 번 아미오다론에 의한 갑상선기능이상 위험을 알리고 복용을 중지하도록 권고하였습니다.

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] **아미오다론**은 치료 중단 후 성인의 경우 수개월까지도 효과가 지속될 수 있으며 따라서 **투여 중단 수개월 후 갑상선 기능항진증(때때로 치명적인)**이 나타날 수 있습니다. 투여 중지 후 수개월 이내에 증상이 회복될 수 있으나 이 때 임상적 증상의 회복이 갑상선기능검사 수치의 정상화보다 먼저 나타납니다. 치명적인 결과를 초래할 정도로 **갑상선중독증** 임상증상이 심한 경우에는 응급처치가 필요하며 상황에 따라 **향갑상선제(향상 효과적이지는 않음), 부신피질호르몬제, β- 차단제 등의 치료법**을 시행합니다.

복용 후 흔하게 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증이 나타날 수 있으므로 **투여 전과 투여기간 및 투여 중지 후 수개월 동안 갑상선기능 모니터링**을 해야 합니다.

갑상선기능저하증이 더 흔하게 나타나는 편이며 임상적으로 **체중 증가, 추위불내성(cold intolerance), 활동성 감소, 과도한 서맥 등**이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

아미오다론(amiodarone)은 심방성부정맥, 심실성부정맥, 기타 다

른 부정맥용제로 치료되지 않는 재발성 중증 부정맥 치료 및 협심증 등 기초심질환을 수반하는 부정맥 치료에 사용되는 약물로서 초기에는 1일 600mg을 8-10일간 경구투여하며 증상에 따라 800-1,000mg로 증량할 수 있습니다. 유지량은 1일 200-400mg으로 1주에 5일간 투여하도록 합니다.

아미오다론은 이상반응 발현 빈도가 높고 생명을 위협하는 간질성 폐렴, 폐포염, 폐섬유증, 간장애에 대한 보고가 있으므로 다른 부정맥용제가 효과가 없는 경우에만 투여합니다.

눈의 시야혼탁 및 시력 감퇴, 시신경병증 및/또는 시신경염이 나타나면 실명으로 진행될 가능성이 있으므로 주의해야 합니다. 매우 흔하게 동공 아래 부위에 국소적인 각막 미소침착증이 나타날 수 있으나 약물 투여 중단 시 완전히 회복됩니다.

매우 흔하게 **광과민반응**(때때로 일시적인 색소 침착 수반)으로 피부 이상반응이 나타날 수 있으므로 환자들은 치료기간 중 햇빛(UV 광선)에 노출되지 않도록 해야 합니다.

특히 아미오다론은 **말초에서 티록신(thyroxine, T4)이 트리아이오딘티로닌(triiodothyronine, T3)으로 변환되는 것을 억제**하므로 임상적으로 갑상선 기능이 정상인 환자에서도 단독의 생화학적 변화(혈청 내 유리 T_4 의 증가, 유리 T_3 의 경미한 감소 또는 정상수치)를 야기할 수 있는데 이러한 경우에는 아미오다론을 중지할 필요는 없습니다.

갑상선기능저하증이 더 흔하게 나타나지만 갑상선기능항진증이 나타나는 경우 때때로 치명적일 수 있는데 갑상선기능항진증은 체중감소, 부정맥, 협심증, 울혈성 심부전 등의 임상증상을 수반할 수 있습니다. 특히 **갑상선중독증의 형태로 나타나는 갑상선기능항진증은 유럽(5% 이상) 등 요오드 섭취가 부족한 지역에서 발생하며 남자에게**

서 더 흔한 것으로 보고되었습니다.

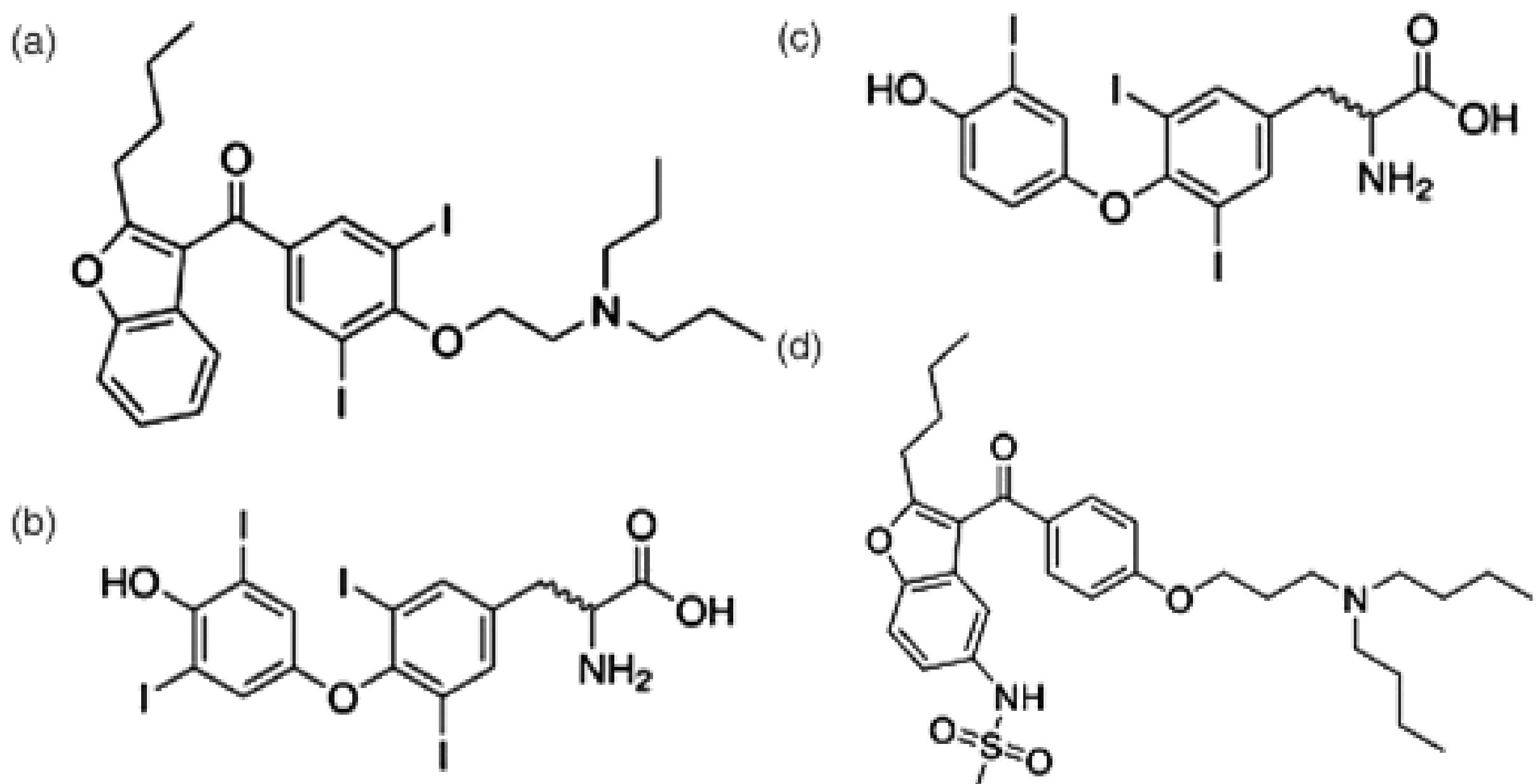
참고로 Lexicomp[®] 자료에 의하면 **갑상선기능저하증은 1-10%**, **갑상선기능亢진증은 2%의 빈도**로 나타날 수 있습니다.

■ 문헌 조사

- 아미오다론은 심실상(supraventricular) 및 심실(ventricular)의 빈맥성 부정맥 치료에 사용되는 약물로서 특히 좌심실 수축기능에 어려움이 있는 환자의 다형성 심실빈맥(torsades de pointes) 발생 가능성을 낮추며 내약성이 좋다는 장점이 있습니다. 그러나 지질 친화성이 매우 높기 때문에 조직에 높은 농도로 존재하며 갑상선기능이상 등 많은 이상반응을 유발할 수 있습니다.

아미오다론은 갑상선기능저하증과 갑상선기능亢진증을 모두 유발할 수 있으나 갑상선기능저하증을 나타내는 경우가 더 많은데, 이는 주로 아미오다론이 함유한 많은 양의 요오드에 의한 이상반응입니다. 참고로 보다 최근에 개발된 항부정맥 약물인 드로네다론(dronedrone)은 구조적으로 아미오다론과 유사하나 요오드 부분을 제거하고 메틸설폰아마이드(methylsulfonamide)를 도입하여 지질 용해도를 감소시킴으로서 이상반응을 줄였습니다.

아미오다론은 1962년에 유럽에서 협심증 치료 약물로 개발되었으며 1985년 미국에서 항부정맥 약물로 허가 받았습니다. 아미오다론은 심근의 탈분극과 재분극에 영향을 미쳐 칼륨 채널 차단에 관여하는 class III의 항부정맥 약물로 분류되는 동시에 소듐 채널 차단(class I), 비경쟁적 α - , β -차단(class II), 칼슘 채널 활성(class IV)에 모두 영향을 미치는 강력한 약물입니다. 그러나 갑상선기능 이상을 포함하여 많은 종류의 이상반응을 나타낼 수 있기 때문에 사용 시 유의해야 합니다.



[그림 1] (a)아미오다론과 (b)티록신(thyroxine, T4),
(c)트리아이오딘티로닌(triiodothyronine, T3), (d)드로네다론의 구조적
유사성

아미오다론은 분자량의 37%가 요오드로 이루어진 벤조퓨란 화합물로서 그 구조가 갑상선호르몬과 매우 유사합니다. 따라서 1일 200mg의 아미오다론을 복용하는 환자는 매일 75mg의 유기 요오드를 섭취하게 되며 약물 대사 과정의 탈요오드화에 의해 매일 약 6mg의 요오드가 체내에 방출되어 자유롭게 순환하게 됩니다. 이는 일반적인 1일 요오드 섭취량(0.15–0.30mg)의 20–40배에 해당하는 양입니다. 아미오다론의 경구 섭취 시 생체이용률은 느리고 평균 40%에서 22–95%의 큰 변동폭을 가지며 음식과 함께 섭취하는 경우 생체이용률이 증가합니다.

아미오다론이 지닌 벤젠링에 의해 친유성이 커지므로 조직 부착력이 강하고 분포용적(Vd)이 매우 큽니다. 아미오다론은 그 축적량에 따라 효과가 나타나는 약물인데 조직에 축적되는 양이 많으므로 첫 치료 효과를 나타내기까지 2일에서 3주까지 소요될 수 있습니다. 따

라서 아미오다론 첫 치료 시 고용량의 부하용량(loader dose)을 사용하는 경우가 많으며 주로 2-4주 후 정상상태(steady state)에 도달합니다. 반감기가 13-142일로 매우 길며 특히 피부, 간, 폐, 눈, 지방조직, 심근을 포함한 근육, 갑상선에 축적되고 각각의 기관에서 특이적인 이상반응을 나타낼 수 있습니다.

요오드는 갑상선 호르몬 합성과정에서 가장 중요한 기질 중 하나입니다. 요오드는 갑상선에 능동수송되며 T₄와 T₃의 전구체를 형성하기 위해 갑상선글로불린(thyroglobulin) 분자의 티로신 잔기에 결합합니다. 산화 및 요오드화물 유기화부터 T₄, T₃의 분비까지, 갑상선 호르몬 생합성의 모든 과정은 갑상선 자극 호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)에 의해 자극되고 과량의 요오드에 의해 억제됩니다. 정상적인 사람이 과량의 요오드에 노출되는 경우 요오드는 자기조절능력(autoregulation)을 통해 갑상선기능항진증을 예방하는 기능을 하지만 갑상선 질환이 있는 환자의 경우에는 과량의 요오드에 의해 갑상선기능항진증이 나타날 수 있습니다.

아미오다론에 의한 갑상선기능이상은 아미오다론 특유의 성질에 의한 것과 요오드 관련 갑상선기능이상으로 나눠볼 수 있습니다.

아미오다론 특유의 성질에 의한 갑상선기능이상

아미오다론은 T₄의 단일 탈요오드화(monodeiodination)을 억제하여 T₄가 T₃으로 전환되는 것을 막고 리버스 T₃(rT₃)의 청소율을 감소시키므로 rT₃의 축적이 증가합니다(rT₃는 활성형 T₃와 반대의 위치에 있는 요오드가 제거되어 생성된 물질로 작용이 없음). 아미오다론은 T₄와 T₃가 말초 조직에 유입되는 것을 방해하므로 아미오다론과 그 대사체는 갑상선 여포세포(follicular cells)에 직접적으로 세포 독성 작용을 일으켜 파괴적인 갑상선염을 유발할 수 있습니다.

아미오다론의 요오드 관련 갑상선기능이상

아미오다론에 함유된 많은 양의 요오드에 의해 정상적인 갑상선 자기조절능력이 저해될 수 있습니다. 특히 하시모토 갑상선염 환자에게서 이런 현상이 나타날 수 있고 그레이브스병 환자의 경우에도 요오드에 의해 갑상선의 자가면역기능이 더욱 강화되어 갑상선 호르몬 합성 조절에 실패할 수 있습니다.

따라서 아미오다론 치료를 시작하기 전에는 반드시 갑상선기능검사가 수행되어야 하며 이후에도 꾸준히 모니터링해야 합니다.

[Dr Shashithei K. Narayana, et al. (2011). Management of Amiodarone-Related Thyroid Problems. *Ther Adv Endocrinol Metab.* Jun; 2(3): 115–126. doi: 10.1177/2042018811398516]

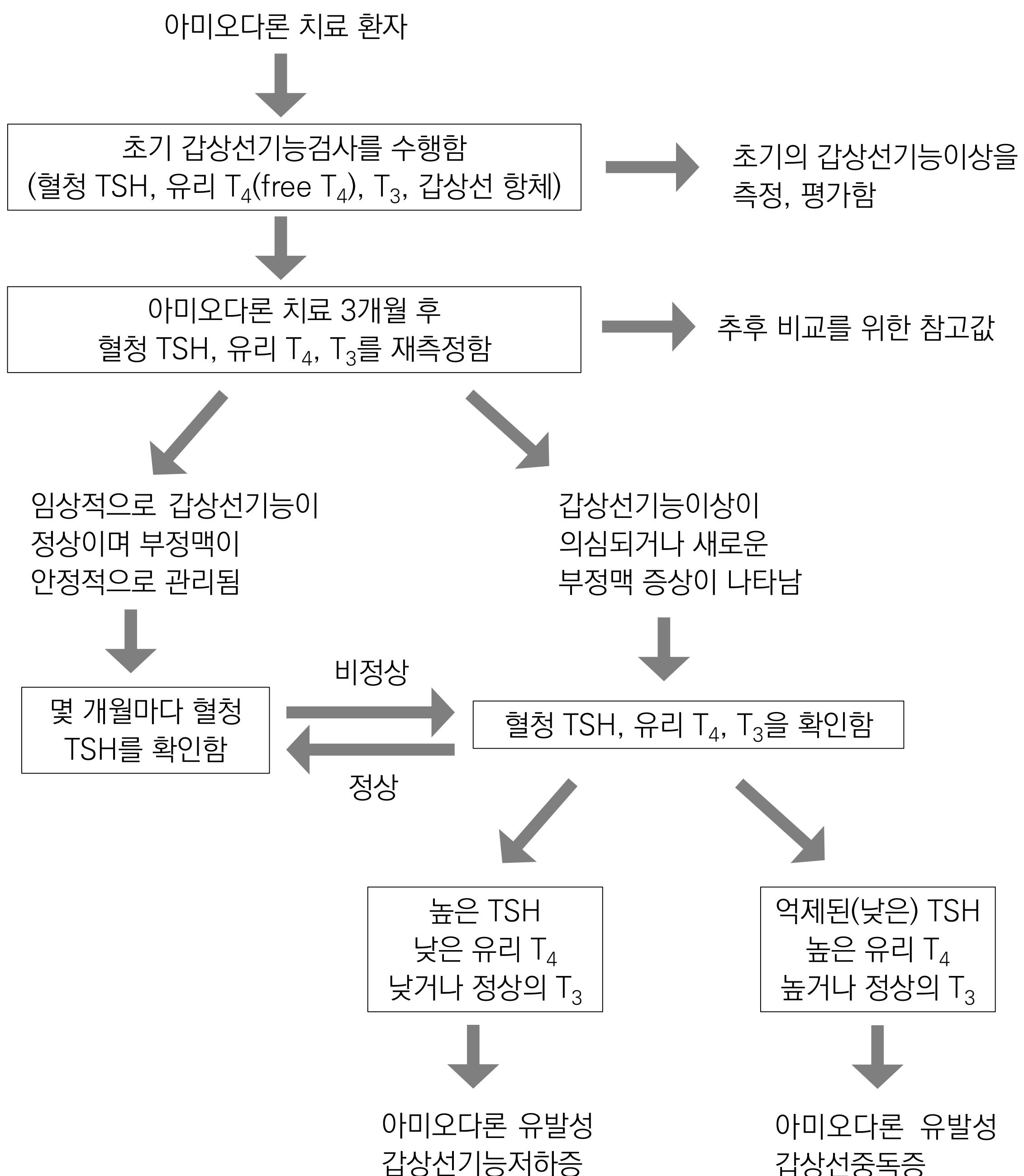
- 아미오다론은 매우 효과적인 항부정맥 제제이지만 요오드 함유량이 많기 때문에 갑상선 기능에 변화를 가져올 수 있습니다.

아미오다론으로 치료를 받는 환자는 갑상선기능장애를 동반하지 않는 갑상선 호르몬 변화를 겪을 수 있으며, 임상적으로 유의한 아미오다론 유발성 갑상선저하증 또는 아미오다론 유발성 갑상선중독증을 나타낼 수도 있습니다.

아미오다론 유발성 갑상선기능저하증은 Wolff-Chaikoff 효과에 의한 것으로 식이용 요오드 섭취량이 많은 지역에서 우세하게 나타나지만 아미오다론 투약을 중지하거나 갑상선 호르몬 대체요법을 통해 치료할 수 있습니다.

아미오다론 유발성 갑상선중독증(갑상선기능항진증)은 요오드 섭취량이 적은 지역에서 보다 빈번하게 나타날 수 있으며 요오드에 의해 갑상선 호르몬 합성이 과도하여 발생하거나(I형), 미리 형성된 호르몬이 방출되며 파괴적인 갑상선염(II형)의 형태로 나타날 수 있습니다.

따라서 아미오다론으로 치료를 받는 환자의 경우 아래의 알고리즘을 이용하여 갑상선 기능을 모니터링할 것을 권고합니다.



[그림 2] 아미오다론 치료 환자의 갑상선 기능 모니터링 알고리즘

[Loh K.(2000). Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgraduate Medical Journal*;76:133–140.]

- 아미오다론 복용 후 나타나는 갑상선기능저하증과 갑상선중독증(갑상선기능항진증)을 각각 Wolff-Chaikoff effect와 Jod-Basedow phenomenon으로 설명할 수도 있습니다.

Wolff-Chaikoff effect(갑상선기능저하증)

- 갑상선 기능이 정상이거나 갑상선기능항진증 환자에게서 요오드에 의해 갑상선기능저하증이 나타날 수 있음
- 과량의 요오드 섭취에 의해 갑상선 호르몬이 감소하는 현상
- 갑상선 기능이 정상인 사람보다 그레이브스병 환자에게서 더 잘 나타남
- 과량의 요오드가 그레이브스병 치료제로 사용될 수도 있음
- 과량의 요오드는 일시적으로 갑상선의 요오드화물 유기화를 억제하지만 갑상선 기능이 정상인 사람의 경우 억제 효과가 점차 사라지고 요오드화물 유기화가 재개됨
- 그러나 자가면역 갑상선 질환자의 경우 과량의 요오드에 의한 억제 효과가 지속될 수 있음
- 아미오다론 투여 후 갑상선기능저하증이 나타나는 경우를 이 효과로 설명 할 수 있음

Jod-Basedow phenomenon(갑상선중독증(갑상선기능항진증))

- 요오드가 부족하여 갑상선기능저하증이 나타난 환자에게 요오드 과량 투여 시 갑상선기능항진증이 나타날 수 있음
- 갑상선 기능이 정상인 사람에게서는 발생하지 않음
- 요오드 섭취가 부족하여 나타나는 지방병성갑상선종(endemic goiter) 환자가 요오드를 과량으로 섭취하였을 때 주로 나타남
- 그레이브스병 환자, 중독성 다결절 갑상선종(toxic multinodular goiter), 갑상선선종(thyroid adenoma) 환자의 경우에도 증가한 갑상선 호르몬에 대해 적절한 음성피드백을 하지 못하기 때문에 요오드 과량 투여 시 갑상선기능항진증이 발생하거나 악화될 수 있으며, 과량의 요오드를 섭취하거나 요오드 조영제, 아미오다론 등의 사용에 의해 나타날 수 있음
- 이 때 갑상선기능항진증은 주로 요오드 투여 2-12주 후에 나타날 수 있는데 갑상선 기능이 정상인 사람의 경우 갑상선 호르몬의 합성과 분비가 뇌하수체의 TSH 분비에 의해 조절되므로 영향을 받지 않음

[“Wolff–Chaikoff effect vs. Jod–Basedow phenomenon”, Medicine Specifics, last modified Jul 9. 2016, accessed Nov 25. 2020, <https://medicinespecifics.com/wolff–chaikoff–effect–vs–jod–basedow–phenomenon/>]

[Nosek, Thomas M. "Section 5/5ch5/s5ch5_6". Essentials of Human Physiology. Archived from the original on 2016-03-24.]

[Dunne P, Kaimal N, MacDonald J, Syed AA (2013). Iodinated contrast-induced thyrotoxicosis. *CMAJ.* 185 (2): 144–7. doi:10.1503/cmaj.120734. PMC 3563887. PMID 23148056.]

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%