

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 경기 평택 녹십자약국 김건양 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



암로디핀 복용 후 잇몸증식 이상사례 발생



이상사례보고 접수 내용

나이·성별	46세 남성
현재 병력	고혈압
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	고혈압 치료를 위해 투여
의심 약물	암로디핀 5mg/발사르탄 80mg 복합제 (amlodipine/valsartan)
병용 약물	N/A
이상사례	잇몸증식
투약 시작일	2021년 3월 18일
발현 시점	복용 약 1개월 후
조치 사항	용량 유지
이상사례 경과	회복되지 않음
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례보고 상세 내용

- 46세 남성이 고혈압 치료를 위해 암로디핀 5mg/발사르탄 80 mg 복합제를 처방 받아 약 1개월 동안 복용하였습니다.

환자는 약 복용 중 잇몸에 염증이 생기는 듯한 느낌을 받았고 잇몸증식으로 여겨질 수 있는 잇몸의 변화를 느끼고 있습니다.

환자는 잇몸증식이 약 1개월이라는 짧은 기간 내에도 나타날 수 있는 증상인지 문의하였습니다.

평가 의견 및 참고사항

■ 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] 암로디핀 복용 후 매우 드물게 잇몸증식이 나타날 수 있으며 잇몸증식은 칼슘채널차단제(이하 CCB) 계열의 약물 복용 시작 후 1~3개월 이내에 자주 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

암로디핀은 CCB로서 **칼슘이온이 심장 및 혈관평활근의 세포막으로 유입되는 것을 차단**하는 작용을 합니다. 암로디핀의 항고혈압 작용기전은 **혈관평활근의 직접적인 이완효과**에 기인합니다.

암로디핀은 **말초동맥을 확장**시켜 총 말초혈관의 저항을 감소시켜 줌으로써 심장의 부담을 덜어주고 심박수 안정화에 도움을 주어 심근의 에너지 소모량과 산소요구량을 감소시켜 **허혈 상태 개선에 긍정적인 영향**을 미칠 수 있습니다.

또한 암로디핀은 허혈부위 및 정상부위의 주관상동맥과 그 외의 관상세동맥 확장에 관련이 있으며 **혈관 확장을 통해 심근의 허혈 부위에 산소운반을 증가**시켜줄 수 있습니다.

암로디핀은 **경구투여 후 잘 흡수되는 편이며 6~12시간 후 혈중 최고치**에 도달합니다. 절대 생체이용률은 64~80%이며 음식과 무관하게 흡수됩니다. **최종 혈장배설 반감기는 대략 36~50시간**이며 **7~8일간 연속투여 후 혈장의 항정상태에 도달**할 수 있습니다.

내약성이 좋은 편이며 위약대조 임상시험에서 가장 흔하게 나타난 이상반응으로 **홍조, 피로, 부종, 현기증, 두통, 복통, 오심, 심계 항진, 졸음 등**이 있었습니다.

잇몸증식(치은 비후)는 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상 반응이지만 **잇몸증식이 나타날 경우 미관과 구강위생의 문제를 비**

롯, 저작기능과 발음 등에 영향을 미칠 수 있으며 이후 구강 내 감염, 충치, 치주질환의 원인이 될 수도 있습니다.

CCB 중에서는 니페디핀(nifedipine)이 잇몸증식을 유발할 확률이 높은 편이며(6.3~43.6%) **암로디핀**을 포함한 이외의 CCB[베라파밀(verapamil), 딜티아제(diltiazem), 펠로디핀(felodipine)]는 **니페디핀에 비해 유병률이 훨씬 낮으며 5% 이하일 것으로 추정되고 있습니다.**

■ 문헌 조사

- CCB에 의한 잇몸증식은 명확한 기준이 없어 유병률이 명확히 알려져 있지 않습니다. 약물에 의한 잇몸증식의 발생 및 진행에 관련된 가장 중요한 인자는 치태(dental plaque)와 청결하지 못한 구강위생에 의한 잇몸의 염증(gingivitis)입니다.

연령으로는 소아가 성인에 비해 잇몸증식이 나타날 확률이 높으며 여성보다 남성에게서 3배 이상 나타날 수 있습니다. 이는 안드로겐이 잇몸의 섬유모세포를 자극하고 콜라겐 합성을 증가시키기 때문으로 여겨지며 약물의 용량, 복용기간, 혈중 농도 또한 관련이 있습니다.

CCB에 의한 잇몸증식 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나 칼슘이온 유입 억제에 의해 잇몸 섬유모세포의 증식이 활성화되고 섬유모세포가 콜라겐 등 단백질 합성을 증가시킬 수 있습니다.

약물에 의한 잇몸증식을 예방하기 위해서는 치태를 적절히 치료하고 구강위생을 청결히 유지하는 것이 가장 중요합니다. 약물에 의한 잇몸증식 발생 시 치료방법은 원인 약물 복용을 중단하고 다른 약물로 변경하는 것이며 잇몸증식은 약물 중단 1~8주 이내에 대체로 호전됩니다.

암로디핀은 다빈도 고혈압 치료 약물이므로 복용 환자에게 부종 등 혼한 이상반응 뿐만 아니라 잇몸증식에 대한 설명과 정기적인 구강관찰의 필요성에 대해서도 알릴 필요가 있습니다.

[Sung Jin Lee, et al. (2012). A Case of Severe Gingival Overgrowth Caused by Long-Term Amlodipine Treatment. *Korean Journal of Medicine* 82(5):623. DOI:10.3904/kjm.2012.82.5.623]

● 암로디핀에 의한 잇몸증식 유병률은 약 1.7~3.3%로 알려져 있습니다. 약물에 의한 잇몸증식의 임상적, 현미경적 관찰 결과는 모든 약물에서 유사한데 원인약물 복용 3개월 이내에 치아 사이의 유두(papilla)가 딱딱해지고 결절성 비대를 나타냅니다. 이 부분은 잇몸에서 각질화(keratinized)될 수 있는 영역입니다.

잇몸증식은 약물 사용 후 일부 환자에서만 나타나는 이상반응이므로, 개인이 약물에 대해 비정상적인 감수성을 지닌 잇몸 섬유아세포를 가지고 있을 경우, 콜라겐으로 대표되는 단백질 합성이 크게 증가하여 잇몸증식이 나타날 수 있습니다.

치료는 원인 약물 투약 중단 및 변경, 치태와 치석 등 국소 염증 인자 제거로 이루어지며 이러한 조치로 증상이 호전되지 않는 경우 외과적 수술이 필요합니다. 현재까지 보고된 암로디핀에 의한 잇몸증식 사례에서는 대부분의 경우 외과적 개입이 있었습니다.

구강 위생은 약물에 의한 잇몸증식에 중요한 영향을 미칠 수 있으므로 잇몸증식을 유발할 수 있는 약물을 복용하는 환자의 경우 구강 상태에 특히 신경을 써야 합니다.

주의할 점은 암로디핀을 매우 단기간, 저용량으로 투여하는 경우에도 잇몸증식이 나타날 수 있다는 사실입니다.

[Madi, M., Shetty, S. R., Babu, S. G., & Achalli, S. (2015). Amlodipine-induced Gingival Hyperplasia – A Case Report and Review. *The West Indian medical*

journal, 64(3), 279–282. <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.089>

- 잇몸증식을 유발할 수 있는 대표적인 약물로 항경련제(anticonvulsants), 면역억제제, CCB가 있습니다. 잇몸증식은 치아 위생에 부정적인 영향을 미치며 미용적으로도 좋지 않습니다. 또한 음식물을 씹을 때 고통을 유발할 수 있습니다. 약물에 의한 잇몸증식은 특히 환자의 유전적 소인과 기존의 치태, 치은염 등과 관련이 있습니다.

항경련제

페니토인(phenytoin), 발프로산나트륨(sodium valproate), 페노바르비탈(phenobarbital), 비가바트린(vigabatrin), 프리미돈(midone), 에토석시미드(ethosuximide) 등은 잇몸증식을 유발할 수 있는 약물입니다. 이러한 약물들을 때로 병용투여되며 시너지 작용을 일으키고 잇몸증식 상태를 악화시킬 수 있습니다.

페니토인, 페노바르비탈, 프리미돈 등의 약물은 잇몸 조직의 성장을 담당하는 물질로 대사되며 특히 페니토인이 잇몸증식과 가장 관련 있는 항경련제입니다.

면역억제제

사이클로스포린(cyclosporine), 타크로리무스(tacrolimus), 시롤리무스(sirolimus) 등은 잇몸증식과 관련있는 면역억제제이며 특히 사이클로스포린에 의한 잇몸증식이 가장 다빈도로 나타납니다.

신장이식 후 사이클로스포린 복용 환자의 약 53%에서 잇몸증식이 보고된 바 있습니다. 타크로리무스는 간, 신장 독성 및 잇몸증식에 있어, 사이클로스포린보다 약한 독성을 가집니다.

CCB

니페디핀, 펠로디핀, 암로디핀, 베라파밀, 딜티아젬 등은 잇몸증식을 유발할 수 있는 약물로서 고혈압, 협심증, 말초혈관질환 등의 치료에 사용됩니다. 특히 사이클로스포린과 같은 면역억제제를 투여받은 신장이식 환자가 니페디핀이나 딜티아젬을 복용하는 경우 잇몸증식 발생 경향이 매우 높아집니다.

암로디핀에 의한 잇몸증식이 최초로 보고된 것은 1994년이었으며 매일 10mg의 암로디핀을 복용한 환자에게서 치료 시작 2개월 이내에 발생하였습니다.

약물에 의한 잇몸증식 치료는 약물 중단 또는 변경으로 시작되는데 페니토인의 대안으로 카르바마제핀(carbamazepine), 발프로산 등을 사용할 수 있으며 니페디핀 대신 딜티아젬, 베라파밀을 사용하는 것이 도움이 될 수 있습니다. 사이클로스포린의 대체약물을 결정하는 것은 쉽지 않으나, 타크로리무스를 사용하거나 또는 사이클로스포린을 아지트로마이신(azithromycin)과 병용 시 잇몸증식의 심각도를 감소시킬 수 있습니다.

치태를 제거하고 구강 위생을 잘 관리하며 치아 표면 세척 및 주기적인 스케일링을 필수적으로 행하도록 합니다. 필요시 염증 관리를 위해 NSAIDs, 항생제, 국소용 항진균제[니스타틴(nystatin)] 등을 사용할 수 있으며 엽산 보충제도 도움이 될 수 있습니다.

외과적 수술 여부는 원인 약물 중단 후 6~12개월 정도의 충분한 기간이 지난 후 결정하는 것이 좋습니다.

[Tungare S, Paranjpe AG. Drug Induced Gingival Overgrowth. [Updated 2020 Oct 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538518/>]

한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 (2009)

시간적 선후관계	<p>▶ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 선후관계 합당 (+3) · 선후관계 모순 (-3) · 정보없음 (0)
감량 또는 중단	<p>▶ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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	<p>▶ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 예 (+1) · 아니오 (-1) · 정보없음 (0)
병용약물	<p>▶ 병용약물에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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	<p>▶ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1) · 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1) · 정보없음 (0)
약물에 대해 알려진 정보	<ul style="list-style-type: none"> · 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3) · 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2) · 알려진 바 없음 (0)
재투약	<p>▶ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3) · 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2) · 재투약하지 않음 (0) · 정보없음 (0)
특이적인 검사	<p>▶ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 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%