

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 경남 진주 주민약국 주형식 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

▶ 세레콕시브 복용 후 (야간)요실금 이상사례 발생 ◀

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	79세 여성
현재 병력	골관절염
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	골관절염 증상 완화를 위해 투여
의심 약물	세레콕시브 100mg (celecoxib)
병용 약물	아세트아미노펜/트라마돌 (acetaminophen/tramadol) 복합제, 파모티딘 (famotidine), 모사프리드 (mosapride)
이상사례	(야간)요실금
투약 시작일	2021년 3월 3일
발현 시점	복용 수 일 후
조치 사항	용량 유지
이상사례 경과	회복되지 않음
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

● 79세 여성이 골관절염 치료를 위해 세레콕시브 100mg, 아세트 아미노펜/트라마돌 복합제, 파모티딘, 모사프리드를 처방받아 복용하였습니다.

환자는 약물 복용 수 일 후, 밤에 자신도 모르게 소변이 흐르는 증상을 경험하였습니다. 이전에 이런 일을 겪은 적은 없었으며 낮에는 괜찮았다고 합니다.

환자는 약물을 복용하며 증상에 대해 조금 더 살펴보고 지속적으로 증상이 나타나는 경우 의사와 상담할 예정입니다.

평가 의견 및 참고 사항

■ 인과성 평가

● 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '가능성 높음(prob-able)'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 않았으

므로 (0)

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

2. **[가능성 높음]** 세레콕시브 복용 후 때때로 알부민뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 빈뇨증, 신결석, 요실금, 요로감염 등이 나타날 수 있습니다.

특히 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 신독성을 일으킬 수 있는데 신혈류를 유지하는 데에는 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로, 신기능 장애 환자, 이뇨제, ACE 억제제, ARB를 투여 중인 환자, 고령자 등 신독성 위험이 큰 환자에게는 주의가 필요합니다. 투약을 중단하면 대부분 치료 전 상태로 회복됩니다.

■ 상세 사항

세레콕시브는 **cyclooxygenase-2(COX-2) 효소 활성을 감소시켜 프로스타글란딘 전구체 형성을 감소시킴으로써 프로스타글란딘 합성을 억제**합니다. NSAIDs에 속하며 해열, 진통, 항염작용을 나타냅니다.

COX-1은 혈관, 혈소판, 위, 신장에 주로 존재하며, **위점막과 신장을 보호하는 생리적 기능 유지**와 관련된 프로스타글란딘 생성과 혈소판의 응집에 작용하는 효소입니다. **COX-2**는 주로 염증 매개 물질에 의해 유도되는 효소로서 외부의 자극에 의해 **통증과 염증을 유발하는 프로스타글란딘 생성에 관여**합니다. 따라서 기존 NSAIDs의 위장관계, 신장 이상반응을 감소시키기 위해 **통증과 염증을 유발하는 프로스타글라딘 생성에 관련된 COX-2만을 선택적으로 저해**하도록 개발된 것이 세레콕시브와 같은 선택적 COX-2 저해제입니다.

이상반응을 감소시켰다 해도 선택적 COX-2 저해제 복용 후, NSAIDs가 유발할 수 있는 이상반응이 여전히 나타날 수 있습니다. 특히 복용 후 **중대한 심혈관계 혈전 반응, 심근경색증 및 뇌졸중 위험이 증가**할 수 있으므로 유의해야 합니다. 또한 **위장관계 천공, 궤양, 출혈 위험을 증가**시킬 수 있습니다.

세레콕시브 복용 후 **요로계 이상반응**으로 때때로 **알부민뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 빈뇨증, 신결석, 요실금, 요로감염**이 보고된 바 있으며 Lexicomp®에 의하면 2% 미만에서 **방광염, 배뇨곤란, 혈뇨, 빈뇨** 등이 나타날 수 있습니다.

NSAIDs 용량에 의존적으로 **프로스타글란딘 합성이 감소**할 수 있으며 이는 **신장 혈류를 감소**시키고(대체로 가역적) **신장의 보상기전 상실**을 야기할 수 있습니다. 특히 신기능 장애 환자, 심부전, 간기능장애 환자, 이뇨제, ACE 억제제, ARB를 투여 중인 환자, 고령자 등에게서 신독성의 위험이 더욱 크므로 주의가 필요합니다.

■ 문헌 조사

- 요실금은 고령자에게서 흔히 나타나며, 일과성 요실금과 만성 요실금으로 나눌 수 있습니다. 일과성 요실금은 평소 배뇨조절능력을 가지고 있던 사람에게서 급성으로 발생하는 요실금으로 원인이 해결되면 소변을 참는 능력이 회복될 수 있습니다. 반면 만성 요실금은 배뇨근, 요도괄약근의 기능저하 등에 의해 지속적으로 발생합니다.

만성 요실금은 양상에 따라 복압성(stress), 절박성(urge), 일류성(overflow), 기능성(functional) 요실금으로 나눌 수 있으며 특히 복압성과 절박성의 성질을 동시에 갖는 경우를 혼합형(mixed)이라고 합니다. 가장 흔한 것은 절박성 요실금과 복압성 요실금입니다.

[표 1] 요실금의 종류와 특징

요실금의 종류	특징
절박성(urge) 요실금	과민성 방광 증상(방광벽의 배뇨근 불안정, 과민성 등에 의해 방광의 급박한 느낌과 빈뇨, 야뇨 등을 동반)과 소변이 새는 현상이 나타남
복압성(stress) 요실금	웃음, 기침, 재채기 등 복압이 증가하는 상황에서 소변이 새는 현상. 여성은 임신, 출산 후, 남성은 전립선 수술 이후 발생하는 경우가 많음
혼합형(mixed) 요실금	급박한 느낌이 있거나 복압이 올라가는 상황 모두에서 소변이 새는 경우
일류성(overflow) 요실금	방광이 완전히 비워지지 않아 소변이 남아있고 방광이 다시 차면서 소변이 넘치는 경우. 소변 배출로가 막히거나 신경이 정상적인 기능을 하지 못할 때 나타날 수 있음
기능성(functional) 요실금	배뇨가 급하나 인지 및 기능성 상태가 불량하여 화장실에 가지 못해 소변이 새는 현상으로 제시간에 화장실에 가게 해주면 증상이 호전될 수 있음

일반적으로 **60대 이상 여성의 30-40%에서 요실금**이 나타나며 남성은 연령 증가에 따라 빈도가 증가합니다. 특히 일과성 요실금을 유발하는 가장 흔한 원인은 **요로감염**이지만, **복용 약물**에 의해 발생할 수도 있습니다. 요실금 증상을 나타낼 수 있는 대표적인 약물은 [표 2]와 같습니다.

[표 2] 요실금과 관련 있는 대표적인 약물

계열	영향을 미치는 기전	
고혈압치료제		
α-아드레날린성 차단제	- 괄약근 긴장도 (sphincter tone) 감소	- 복압성(stress) 요실금
ACE 억제제	- 기침 증가 가능	- 복압성(stress) 요실금
CCBs	- 방광 이완	- 요저류 및 일류성 (overflow) 요실금
이뇨제	- 소변 흐름 증가(high urine flow)	- 방광 수축에 의한 절박성 (urge) 요실금
통증완화제		
선택적 COX-2 NSAIDs	- 체액 저류 증가	- 야간 이뇨(nocturnal diuresis) 및 기능성 (functional) 요실금
오피오이드(opioids)	- 방광 이완	- 분변매복(fecal impaction), 진정, 저류 및 일류성 (overflow) 요실금
골격근 이완제	- 방광 수축 억제	- 진정, 저류 및 일류성 (overflow) 요실금
항정신병 약물		
항우울제, 항파킨슨제, 항정신병제	- 방광 수축 억제	- 저류 및 일류성(overflow) 요실금
진정제, 수면제	- 진정 상태를 유도하며 인지 기능이 제대로 작동하지 않음	- 기능성(functional) 또는 일류성(overflow) 요실금

계열	영향을 미치는 기전	
기타		
알코올	- 이뇨작용을 유도하며 중추에서의 억제 작용 저해	- 절박성(urge) 요실금, 일류성(overflow) 요실금, 또는 두 가지 모두
항히스타민제, 항콜린제	- 방광 수축 억제	- 진정, 저류 및 일류성(overflow) 요실금
절박뇨 치료 약물	- 방광 수축 억제	- 진정, 저류 및 일류성(overflow) 요실금
티아졸리딘디온(thiazolidinediones)	- 체액 저류 증가	- 야간 이뇨(nocturnal diuresis) 및 기능성(functional) 요실금

[양예슬 & 김영상. (2020). 가정의를 위한 요실금과 배뇨장애의 이해. *Korean J Fam Pract*, 10(4):248-255 eISSN 2233-9116
<https://doi.org/10.21215/kjfp.2020.10.4.248>]

● **요실금 유병률**은 연령에 비례하여 증가하며 전 연령으로 보았을 때 **여성의 38%, 남성의 17%**에서 나타나고, 여성은 60-64세의 12.5%, 85세 이상의 20.9%에서, 남성은 60-64세의 11%, 85세 이상의 31%에서 요실금이 나타납니다. 그러나 요실금의 유병률은 질병의 특성상 환자들이 밝히길 꺼리기 때문에 **과소 보고**될 가능성이 있습니다.

수면·진정제, 항우울제, 항정신병약, ACE 억제제, 루프이뇨제, NSAIDs, CCB 등은 요실금을 발생시키거나 악화시킬 수 있는 약물로 알려져 있습니다. 이러한 약물들은 직접·간접적으로 요실금을 유발할 수 있으므로 **다제약물(polypharmacy) 복용중인 노인 환자**에게서 요실금이 발생할 경우 환자의 **복용 약물을 원인으로 고려**해 볼 필요가 있습니다.

[“Drug-Induced Urinary Incontinence”, U.S Pharmacist, last modified Aug 20, 2014, accessed May 12, 2021, <https://www.uspharmacist.com/article/druginduced-urinary-incontinence>]

- 삼환계 항우울제(TCA)와 같은 항콜린성 약물은 방광 배뇨근의 수축력을 감소시켜 요저류를 유발할 수 있습니다. 또한 경구용 비충혈제거제와 같은 교감신경작용약물은 전립선과 방광경부의 α -아드레날린성 긴장도(tone)를 증가시킴으로써 요저류를 유발할 수 있습니다.

특히 최근 발표된 연구에서는 NSAIDs를 사용하지 않은 사람에 비해 NSAIDs를 사용한 사람에게서 요저류 발생률이 2배로 나타났습니다. NSAIDs 유발성 요저류는 배뇨근의 수축을 매개하는 프로스타글란딘이 억제되어 발생하는 것으로 생각됩니다(프로스타글란딘은 방광에서 COX-2 경로를 통해 합성되며 방광을 비우는 수축 작용에 관여함으로써 비뇨기계 기능에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있습니다).

[Seliu, B. A., & Subedi, R. (2008). Urinary retention in adults: diagnosis and initial management. *American family physician*, 77(5), 643–650.

Gruenenfelder, J., McGuire, E. J., & Faerber, G. J. (2002). Acute Urinary Retention Associated With The Use Of Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *The Journal of Urology*, 168(3), 1106. doi:10.1016/s0022-5347(05)64591-0]

한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 (2009)

시간적 선후관계	<div>▷ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?</div> <div><div>· 선후관계 합당 (+3)</div><div>· 선후관계 모순 (-3)</div><div>· 정보없음 (0)</div></div>
감량 또는 중단	<div>▷ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?</div> <div><div>· 감량 또는 중단 후 임상적 호전이 관찰됨 (+3)</div><div>· 감량 또는 중단과 무관한 임상경과를 보임 (-2)</div><div>· 감량 또는 중단을 시행하지 않음 (0)</div><div>· 정보없음 (0)</div></div>
유해사례의 과거력	<div>▷ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?</div> <div><div>· 예 (+1)</div><div>· 아니오 (-1)</div><div>· 정보없음 (0)</div></div>
병용약물	<div>▷ 병용약물에 대한 정보가 있는가?</div> <div><div>· 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 없는 경우 (+2)</div><div>· 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 있는 경우 (-3)</div><div>· 의심약물과 상호작용으로 설명되는 경우 (+2)</div><div>· 병용약물에 대한 설명이 없는 경우 (0)</div><div>· 정보없음 (0)</div></div>
비약물요인	<div>▷ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?</div> <div><div>· 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1)</div><div>· 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1)</div><div>· 정보없음 (0)</div></div>
약물에 대해 알려진 정보	<div><div>· 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3)</div><div>· 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2)</div><div>· 알려진 바 없음 (0)</div></div>
재투약	<div>▷ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?</div> <div><div>· 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3)</div><div>· 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2)</div><div>· 재투약하지 않음 (0)</div><div>· 정보없음 (0)</div></div>
특이적인 검사	<div>▷ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?</div> <div><div>· 양성 (+3)</div><div>· 음성 (-1)</div><div>· 결과를 알 수 없음 (0)</div><div>· 정보없음 (0)</div></div>
<div>▷ 최고 점수 : 19점, 최하 점수 : -13점</div> <div><div>· 12점 이상 : 확실함(Certain) > 90%</div><div>· 6-11점 : 가능성 높음(Probable) > 70%</div><div>· 2-5점 : 가능성 있음(Possible) 50%</div><div>· 1점 이하 : 가능성 낮음(Unlikely) < 30%</div></div>	