

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

(해당 사례는 대전 도마프라자약국 유성혁 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)

▶ 베클로메타손 흡입제 사용 후 진균 감염 이상사례 발생 ◀

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	22세 남성
현재 병력	상세불명의 천식성 기관지염
과거 병력	N/A
진료 과목	호흡기내과
투여 목적	천식 치료를 위해 사용
의심 약물	베클로메타손/포르모테롤 복합 흡입제 (beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate hydrate)
병용 약물	슈도에페드린 (pseudoephedrine), 레보세티리진 (levocetirizine), 메퀴타진 (mequitazine), 몬테루카스트 (montelukast), 폴라프레징크 (polaprezinc)
이상사례	진균(곰팡이) 감염
투약 시작일	2021년 2월
발현 시점	복용 수 개월 후
조치 사항	용량 유지
이상사례 경과	회복되지 않음
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

- 22세 남성이 천식 치료를 위해 베클로메타손/포르모테롤 복합 흡입제 사용 중 목 부위의 이물감과 불편함을 느껴 후두내시경을 하였습니다.

후두내시경 결과 **곰팡이균이 발견**되어 치료를 시작하였습니다. 환자가 흡입제를 얼마나 사용했는지에 대한 정보는 없으나 해당 약국의 조제 기록은 2월부터 시작하고 있으므로 **최소 3개월 이상 흡입제를 사용**한 것으로 예상됩니다.

환자는 흡입제 사용을 중단하지는 않았습니다.

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] 베클로메타손/포르모테롤 복합 흡입제** 사용 후 흔하게 인두염, 구강칸디다증, 흔하지 않게 인플루엔자, 구강 진균 감염, 인두 칸디다증, 식도 칸디다증, 질칸디다증, 위장관염, 부비동염, 비염, 폐렴이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

베클로메타손/포르모테롤 복합 흡입제는 흡입용 코르티스테로이드와 지속성 기관지 확장제의 병용요법이 적절하다고 판단된 **천식의 치료** 및 정기적인 지속성 기관지 확장제 치료에도 불구하고 반복적 악화 이력이 있는 **중증 만성폐쇄성폐질환 환자의 증상 치료**에 사용되는 약물로서 **경구흡입용**으로만 사용하고 이때, 흡입과 동시에 에어로졸 분무가 어려운 환자의 경우 흡입보조기구를 사용할 수 있습니다.

천식 치료를 위한 정기적 유지요법으로는 성인 1회 1-2번을 1일 2회 경구흡입하며 1일 최대 흡입횟수는 4회입니다. 증상완화 목적을 포함한 유지요법으로는 성인 1회 1번, 1일 2회(아침, 저녁) 경구흡입하며 증상에 따라 **필요시 추가적으로 1회 흡입**을 합니다. 증상이 몇 분 후에도 지속될 경우 추가적인 흡입이 요구되며 **1일 최대 흡입횟수는 8회**입니다. 증상완화를 위한 1일 흡입횟수가 빈번한 환자는 의학적 조언을 구하고 상태를 재평가하여 유지요법을 재고해야 합니다.

만성폐쇄성폐질환 환자는 성인 1회 2번을 1일 2회 경구흡입하도록 합니다.

베클라메타손 및 포르모테롤과 관련된 이상반응으로는 **흔하게** ($\geq 1/100$, $< 1/10$) **인두염, 구강칸디다증, 흔하지 않게** ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) 인플루엔자, **구강 진균감염, 인두 칸디다증, 식도 칸디다증, 질칸디다증**, 위장관염, 부비동염, 비염, 폐렴 등이 발생할 수 있으며 흔하게 발성장애, 흔하지 않게 기침, 인후 자극, 드물게 기관지 경련 등이 나타날 수 있습니다.

발성장애와 칸디다증은 **이 약 흡입 후 양치를 하거나 물로 입안을 헹궈내면 도움**이 될 수 있으며 증후성 칸디다증은 이 약 투여를 계속하면서 국소항진균요법으로 치료할 수 있습니다.

또한 다른 흡입용 코르티코스테로이드와 마찬가지로, 특히 **고용량을 장기간 연용한 환자에게서 전신작용**이 나타날 수 있으나 경구용 스테로이드 투여 시보다는 발생률이 낮습니다. 발생 가능한 전신작용은 쿠싱증후군, 쿠싱양 용모, 부신억제, 소아 및 청소년의 성장지연, 골 무기질 밀도 감소, 백내장, 녹내장 등이 있습니다.

■ 문헌 조사

● 베클로메타손은 코르티코스테로이드로서 신장 옆에 위치한 부신에서 생성되는 자연적인 호르몬과 유사한 작용을 합니다. 베클로메타손 흡입제는 면역 체계를 진정시키며 폐의 팽창을 감소시켜 호흡을 편하게 하는 데에 도움을 줍니다. 또한 천명이나 기침 등의 증상을 예방할 수 있습니다.

베클로메타손은 급성으로 기침, 천명, 호흡곤란을 동반하는 천식 발작 치료에는 별로 도움이 되지 않으며 증상의 예방 및 완화제로 사용됩니다. 베클로메타손은 사용 3-7일 후 천명이 감소하는 효과를 나타낼 수 있으며 사용 7일 후에도 증상이 호전되지 않으면 즉시 전문가와 상담해야 합니다.

베클로메타손 흡입제는 일반적으로 장기간 사용하게 되는데 어린이와 청소년의 경우 키와 체중 등 성장에 대한 모니터링에 주의를 기울이는 것이 좋습니다. 성인의 경우에도 고용량 복용 시 시간이 지남에 따라 부신 이상 또는 뼈 약화(골다공증) 위험이 증가할 수 있습니다. 의사는 환자를 면밀히 모니터링하고 뼈를 강화하는 데에 도움이 되는 약물을 처방할 수 있습니다. 우유와 치즈, 칼슘이 첨가된 대체 우유(non-dairy milk) 등 칼슘이 풍부한 식품과 규칙적인 운동을 뼈를 건강하게 유지하는 데에 도움이 될 수 있습니다.

영국 NHS(National Health Service)의 자료에 의하면 베클로메타손 흡입제 사용 후 1% 이상에서 나타나는 일반적인 이상반응으로 구강 칸디다증이 있으며 이는 입안에 흰 반점, 발적 및 통증을 유발하는 곰팡이 감염입니다. 또는 목이 아프거나 건조할 수 있으며 쉰 목소리가 나타날 수 있습니다.

구강 칸디다증을 예방하기 위해서는 흡입기 사용 후 물로 입을 헹구거나 이를 닦아야 하며 감염 시 입안 겔 사용 등 적절한 치료법을 통해 치료해야 합니다. 또한 본인의 흡입기 사용이 적절한지 전문가의 조언을 구하는 것이 좋습니다.

목이 아프고 건조하거나 쉰 목소리가 나는 경우에도 흡입기 사용 후 물로 입을 헹구거나 이를 닦도록 합니다. 흡입기와 함께 스페이서를 사용하는 것이 도움이 될 수 있습니다.

[“Beclometasone inhalers”, NHS, last modified Mar 18, 2020, accessed Jun 22, 2021, <https://www.nhs.uk/medicines/beclometasone-inhalers>]

● 진균(곰팡이) 감염은 경미한 것부터 생명을 위협하는 것까지 다양하며 일부 진균 감염은 경미한 피부 발진으로 나타나지만 일부는 심각한 합병증을 일으킬 수 있습니다. 따라서 심각한 감염을 피하기 위해서는 신속히 치료를 받는 것이 중요합니다. 진균 감염

은 박테리아 또는 바이러스 감염처럼 보일 수 있는데 감염 치료를 위해 약물 복용 중에도 잘 낫지 않는다면 전문가에게 진균 감염 검사에 대해 문의해 볼 필요가 있습니다.

특히 면역 체계를 약화시키는 약물을 더 많이 복용하는 경우 진균 감염의 위험이 높아지는데 특히 코르티코스테로이드와 TNF 억제제가 진균 감염 가능성을 증가시킬 수 있습니다.

코르티코스테로이드는 관절염, 천식, 알레르기 반응, 루푸스, 사르코이드증, 염증성 장질환과 같은 자가면역질환의 치료에 사용되며 TNF 억제제는 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장질환과 같은 자가면역질환 치료에 사용됩니다. 감염 시 특히 심각할 수 있는 진균의 종류는 아래와 같습니다.

[표 1] 심각한 감염을 유발할 수 있는 진균의 종류

- 콕시디오이데스진균증 [Coccidioidomycosis, 계곡열(Valley fever)]
- 크립토콕쿠스증 [Cryptococcosis (*neoformans* and *gattii*)]
- 히스토플라스마증 (Histoplasmosis)
- 주폐포자충 폐렴 [*Pneumocystis pneumonia* (PCP)]
- 침습성 칸디다 감염 (Invasive *Candida* infection)
- 침습성 아스페르길루스증 (Invasive aspergillosis)

이외에 구강 칸디다증과 같은 다른 진균 감염은 일반적으로 생명을 위협하는 질병은 아닙니다.

진균 감염 위험을 증가시킬 수 있는 약물은 아래와 같습니다.

[표 2] 진균 감염 위험을 증가시킬 수 있는 약물

경구 코르티코스테로이드	코르티코스테로이드 흡입제	TNF 억제제
<div> <div>- 심각한 진균 감염 위험을 증가시킬 수 있습니다.</div> <ul style="list-style-type: none"> Budesonide Cortisone Dexamethasone Hydrocortisone Methylprednisolone Prednisolone Prednisone Triamcinolone </div>	<div> <div>- 구강 칸디다증 발생 위험을 증가시킬 수 있습니다.</div> <ul style="list-style-type: none"> Beclomethasone Budesonide Ciclesonide Flunisolide Fluticasone Mometasone Triamcinolone </div>	<div> <div>- 심각한 진균 감염, 특히 히스토플라스마 증 감염 위험을 증가시킬 수 있습니다.</div> <ul style="list-style-type: none"> Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Golimumab Infliximab </div>

진균은 자연 환경의 일부이므로 노출을 피하는 것이 쉽지는 않습니다. 진균은 토양, 식물, 나무, 기타 초목 및 실내 환경과 피부에도 존재합니다. **심각한 진균 감염을 예방하는 방법으로는 초기에 발견하여 치료를 하는 것이 가장 중요**하며, 건설 현장이나 굴착 현장 등 먼지가 많은 지역을 피하고 동물의 배설물, 흙, 이끼, 거름 등과 직접 접촉하는 것을 피하는 방법 또한 어느 정도 도움이 될 수 있습니다.

[“Medications that Weaken Your Immune System and Fungal Infections “, CDC, last modified Dec 17, 2020, accessed Jun 2, 2021, <https://www.cdc.gov/fungal/infections/immune-system.html#preventing>]

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>	