



## Drug Safety Report

# 신장에 영향을 미치는 약물 안전성 정보

대한약사회 지역의약품안전센터

### 개요

약물 유발성 신장 기능 이상은 기전이 다양하고 복잡한데 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)이 60 mL/분/1.73m<sup>2</sup> 미만으로 정의되는 신부전 환자, 심부전, 패혈증 및 혈관 내 용적 고갈이 있는 환자의 경우 더욱 취약하다.

약물에 의한 신장 기능 이상이 말기 신장 질환으로 진행되는 것을 예방하기 위해서는 약물에 의한 부작용을 조기에 발견하고 대처하는 것이 중요하다.

### 키워드

약물 유발성 신장 기능 이상, 급성 세뇨관 손상, 급성 간질성 신염, 혈류 역학적 원인의 급성 신부전, 삼투성 신증, 세뇨관 협착, 신장 기능 이상에 따른 귀 이상반응, 부작용, 이상반응

## 신장 기능 이상을 유발하는 약물

약물 유발성 신장 기능 이상은 영·유아, 신장 기능 저하 환자, 심혈관질환자 등에서 발생 가능성이 높다. 일부 약물이 급성 신장 손상(acute kidney injury, AKI), 신장 내부 폐색, 간질성(interstitial) 신염, 신증후군, 체액의 전해질 불균형 등을 유발할 수 있는데, 이러한 증상의 발생 위험은 혈관 내의 용적(volume)이 감소한 환자, 당뇨병, 울혈성 심부전, 만성 신장질환, 패혈증 환자에게서 높아진다.

약물에 의한 신장 기능 이상에 대한 기준은 명확하게 정해져 있지 않으나 다수의 연구에서 약물 노출

24~48시간 내에 혈청 크레아티닌(serum creatinine, SCr)이 기존보다 50% 상승하거나 0.5 mg/dL 이상 상승하여 24~72시간 이상 유지되는 상태로 정의하고 있다. 그러나 기저질환 또는 다른 위험요인 등으로 인하여 신장 기능에 변화가 많거나 신대체요법을 받고 있는 환자에게는 약물 유발성 신장 기능 이상을 인지하기 어렵다. 따라서 전문가들은 [표 1]과 같은 기준으로 약물 유발성 신장 기능 이상을 평가하기도 한다.

표 1. 약물 유발성 신장 기능 이상 평가 기준

1. 신장 기능 이상 발생 최소 24시간 전에 약물에 노출됨
2. (약물의 대사 및 면역원성을 중심으로) 원인 약물의 기전에 기반하여 타당성 있음
3. 다른 원인을 배제하기 위해 약물 노출 기간 및 동반질환, 추가적인 신장 독성 물질 노출 여부, 조영제 사용, 외과적 수술, 혈압, 소변 배출량 등 추가 자료 필요
4. 원인 약물과 임상적으로 나타나는 증상 간의 관계는 약물 노출 기간, 시간 경과에 따른 신장 기능 변화 등 여러 기준을 기반으로 함

약물 유발성 신장 기능 이상을 평가할 때 약물 노출 후 1~7일까지는 급성, 8~90일까지는 아급성, 90일 이후는 만성으로 나누기도 한다. 기준 SCr은 이상이 발생하기 직전의 값을 사용하는 것이 가장 좋으나 외래환자의 경우 측정이 늘 가능한 것은 아니므로 이상 발생 90일 이내에 측정된 가장 낮은 SCr 값을 기준으로 할 수 있다.

신장 기능 이상 유발 가능성이 있는 것으로 알려진 약물은 [표 2]와 같다.

표 2. 신장 기능 이상을 유발할 수 있는 약물

계열	성분
NSAID	· Naproxen 등: 급·만성 간질성 신염, 급성 세뇨관 괴사, 사구체신염
PPI	· Lansoprazole, omeprazole, pantoprazole: 급성 간질성 신염
면역억제제	· Cyclosporin: 급성 세뇨관 괴사, 만성 간질성 신염, 혈전성 미세혈관증 · Tacrolimus: 급성 세뇨관 괴사
비마약성 진통제	· Acetaminophen: 만성 간질성 신염, 급성 세뇨관 괴사 · Aspirin: 만성 간질성 신염
비스포스포네이트, 골다공증 예방	· Pamidronate acid: 사구체신염

요산저해제	· Allopurinol: 급성 간질성 신염
위장관계	· Cimetidine, ranitidine: 급성 간질성 신염
이뇨제	· Thiazide, furosemide: 급성 간질성 신염
조영제	· Contrast agents: 급성 세뇨관 괴사
지질저해제	· Statins: 횡문근융해증
진정제	· Benzodiazepines: 횡문근융해증
코르티코스테로이드	· Cortisone: 대사성 알칼리증, 고혈압
탄산탈수효소 억제제	· Acetazolamide: 근위 신세뇨관산증
페니실린	· Penicillin G: 사구체신염
항고혈압제제	· ARB, ACEI: 급성 신장 손상
항류마티스제제	· D-penicillamine: 신증후군
항생제	· Aminoglycosides, cephalosporin, pentamidine, tetracycline: 급성 세뇨관 괴사 · $\beta$ -lactams, rifampin, vancomycin: 급성 간질성 신염 · Quinolones, sulfonamides: 급성 간질성 신염, 결정성 신병증
항바이러스제	· Acyclovir, indinavir: 급성 간질성 신염, 결정성 신병증 · Ganciclovir: 결정성 신병증
항암제	· Cisplatin: 만성 간질성 신염 · Cyclophosphamide: 출혈성 방광염 · Interferon- $\alpha$ : 사구체신염 · Methotrexate: 결정성 신병증 · Mitomycin-C: 혈전성 미세혈관증
항우울제	· Amitriptyline: 횡문근융해증
항전간제	· Phenytoin: 급성 간질성 신염, 요붕증
항정신병제제	· Lithium: 만성 간질성 신염, 사구체신염, 횡문근융해증 · Haloperidol: 횡문근융해증
항진균제	· Amphotericin B: 급성 세뇨관 괴사, 원위 신세뇨관 산증
항혈소판제	· Clopidogrel: 혈전성 미세혈관증
항히스타민제	· Diphenhydramine: 횡문근융해증

일부 연구에서는 중환자의 20~30%에서 약물 유발성 AKI가 발생하였으며 이는 사망률 증가, 입원 기간 증가, 의료자원 사용 및 비용 증가와 관련이 있다. 신장 독성이 있는 약물은 여러 기전으로 신장 손상

을 유발할 수 있는데 가장 일반적으로는 신장으로 배설되어 신장 세뇨관에 직접적인 독성을 나타냄에 따라 급성 세뇨관 괴사, 세포 손상 및 세포 사멸을 유도할 수 있다. 또는 약물이 T세포를 매개로 하는 면역 반응을 유도하여 신장 간질에 염증을 유발함으로써 급성 간질성 신염을 발생시키거나 약물 침전물에 의한 고장성 용액에 의해 결정성 신장병증, 세뇨관 폐색 등을 나타낼 수 있다.

### 1. 급성 세뇨관 손상(acute tubular injury)

약물에 의해 세뇨관 간질 구획이 손상될 때 AKI가 발생할 수 있는데, 항생제, 항암제, 칼시뉴린(calcineurin) 억제제, 조영제 등 여러 종류의 약물이 급성 세뇨관 손상을 유발할 수 있으며 고령, 기존의 신장 질환, 혈관 내 용적 감소 등이 위험요인으로 작용한다.

표 3. 약물 유발성 급성 세뇨관 손상의 일반적인 위험요인

수정 가능 위험	수정 불가능 위험
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 체액 손실/또는 저혈압</li> <li>· 신장 독성 약물의 병용</li> <li>· 신장 독성 약물에 높은 수준으로 노출됨 (고용량 또는 장기간 치료)</li> <li>· 환자의 GFR을 고려하지 않고 과용량의 약물 사용</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 고령(특히 CKD를 동반한 경우, eGFR &lt; 45mL/분/1.73m<sup>2</sup>)</li> <li>· 간 질환, 2형 당뇨병, 심부전, 중요한 수술(특히 심혈관계) 등의 동반 질환</li> <li>· 집중치료실, 화상센터, 심혈관질환 센터 환자 등 고위험 상태</li> <li>· 패혈증과 같은 쇼크 상태</li> <li>· 장기이식/줄기세포 이식/유전적 취약성 등</li> </ul>

급성 세뇨관 괴사는 일반적으로 약물 용량 의존적인 현상이며 비염증성이다. 약물은 신장 혈류에 변화를 일으켜 간접적인 신장 독성을 나타낼 수 있으며, 혈류를 감소시킴으로써 신장을 허혈 상태나 손상에 취약한 상태로 만들 수 있다.

#### 1) 아미노글리코사이드(aminoglycoside) 항생제

아미노글리코사이드 항생제는 귀독성과 신장독성으로 잘 알려져 있음에도 심각한 그람음성 감염 치료에 중요하게 사용된다. 아미노글리코사이드는 대사되지 않고 주로 사구체 여과에 의해 배설되는 비단백질결합 약물이다. 아미노글리코사이드의 신장독성 위험 인자에는 약물의 종류, 높은 최고 혈중 농도, 누적 용량, 투여 기간 및 빈도, 연령, 기존의 신기능 장애, 저알부민혈증, 간기능 장애, 신장 관류 증가, 추가적인 신장독성 약물 사용 등이 있다. 네오마이신(neomycin)이 가장 신장독성이 크며 겐타마이신(gentamicin), 토브라마이신(tobramycin), 아미카신(amikacin)은 중등도, 스트렙토마이신(streptomycin)은 가장 작은

신장독성을 가진다.

이들 제제의 신장독성 기전에 대해서는 여러 가설이 있는데, 아미노글리코사이드 약물이 신장 세포의 리소좀 내부에 축적되면 단백질 합성, 미토콘드리아 기능 등 일반적인 세포 기능을 저해하여 세포사멸을 유발한다는 이론이 있다.

아미노글리코사이드의 신장독성을 감소시키기 위한 가장 일반적인 요법은 약물을 1일 1회 투여하는 것이다. 근위세뇨관에서의 아미노글리코사이드 흡수는 주로 포화상태를 나타내므로 고용량을 투여한다 해서 신장 흡수가 증가되는 것은 아니며 용량보다는 빈도가 신장독성에 더 의미 있을 수 있다. 투여 횟수를 줄일 경우 신장 흡수를 감소시킬 수 있다. 다만 아미노글리코사이드 계열 약물 농도의 적절한 모니터링에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 최저 농도를 모니터링하는 방법이 제시되기도 하였으나 최저 농도는 신장독성과 크게 관련 있는 것으로 나타나지 않았다. 따라서 농도에 대한 주의 깊은 모니터링에도 불구하고 신장독성이 발생할 수 있다.

아미노글리코사이드 유발성 급성 세뇨관 괴사의 임상적인 근거는 약물치료 개시 후 5~10일 이내에 발현되는데 아미노글리코사이드로 인한 급성 신부전은 일반적으로 비핍뇨성이며 소변 농축 능력 감소 등으로 나타날 수 있다. 이러한 증상은 일반적으로 약물 투여 중단 후 회복되는 가역적인 증상이나, 신대체요법이 필요할 수도 있다. 전문가들은 아미노글리코사이드에 의한 신장독성 위험이 높은 환자들에게는 다른 항생제를 사용하도록 권고하고 있다.

## 2) 암포테리신 B(amphotericin B)

항진균제는 집중치료실에서 사용되는 경우가 많다. 중환자에게서 특히 칸디다혈증을 포함하는 진균혈증 발생 가능성이 증가하기 때문이다. 암포테리신 B는 활성 스펙트럼이 높아 널리 사용되어 왔다. 암포테리신 B를 투여받는 환자의 약 80% 정도가 신장 기능 이상을 경험하는 것으로 알려져 있으며 신장독성 유발 기전에 대해서는 몇 가지가 거론되는데 그중 하나는 암포테리신 B가 피질집합관에 존재하는 관 상피세포에 직접 결합하여 세포의 투과성을 변화시킴으로써 나트륨, 칼륨, 마그네슘의 소실을 유발하고 사구체 전 단계의 구심성 세동맥의 혈관수축을 유도한다는 것이다. 기존에 신장 질환이 있는 경우, 저칼륨혈증, 체액 손실, 신장독성 약물 병용, 약물 용량 누적 등에 의해 신장독성 위험이 증가할 수 있다.

암포테리신 B에 의한 신장독성 위험이 높은 환자에게는 이후에 개발된 이트라코나졸(itraconazole), 보리코나졸(voriconazole), 카스포핀진(caspofungin) 등의 항진균제를 대체제로 사용할 수 있다. 암포테리신 B를 사용할 경우 혈관수축 효과를 감소시키기 위해 정맥 내 나트륨 수액 투여를 할 수 있으며 이때 주입 시간을 길게 잡는 것이 좋다. 치료 도중에는 신장 기능과 특히 칼륨을 포함한 혈중 전해질 모니터링이 이루어져야 한다.

### 3) 반코마이신(vancomycin)

반코마이신은 메티실린 내성 황색 포도구균(methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA) 감염 치료의 표준 요법이다. 입원 환자에서 MRSA 감염 위험이 높은 편이며 이들에게 반코마이신과 아미노글리코사이드 등 약물을 병용할 경우의 신장독성 위험에 대해서는 잘 알려져 있다. 그러나 반코마이신을 단독으로 사용하는 경우에도 신장독성 위험이 있으며 고용량 투여 시 더욱 위험이 크다. 반코마이신은 80~90%가 변화되지 않은 형태로 사구체 여과를 통해 배설된다. 따라서 eGFR과 신장 기능을 고려하여 반코마이신 투여 용량을 결정하는 것이 중요하다.

## 2. 급성 간질성 신염(acute interstitial nephritis)

급성 간질성 신염은 특히 세뇨관과 간질에 유의한 영향을 미치는 급성 염증 반응으로 약물에 대한 과민 반응으로 나타날 수 있으며 주로 항생제에 의해 나타나지만 패혈증, 면역-매개 질환, 사구체 질환 등의 상태와 관련이 있을 수 있다. 급성 간질성 신염은 여러 종류의 약물과 관련이 있다.

표 4. 급성 간질성 신염과 관련 있는 것으로 알려진 약물

- 
- NSAID(선택적 COX-2 억제제 포함)
  - Penicillins, cephalosporins
  - Rifampin
  - Sulfonamides (trimethoprim-sulfamethoxazole, furosemide, thiazide 이뇨제 포함)
  - Ciprofloxacin
  - Cimetidine
  - Allopurinol
  - Omeprazole, lansoprazole
  - Indinavir
  - 5-aminosalicylates
-

급성 간질성 신염과 관련된 신장 기능 이상은 주로 약물 노출 7~14일 후에 나타나지만 감작화(sensitized) 경험이 있는 환자의 경우 더 빨리 나타날 수도 있다.  $\beta$ -락탐계 항생제와 설파계 약물과 관련한 전신적인 징후는 발열, 호산구증가증, 발진 등이 있을 수 있다. 신장의 증상으로는 무균성 농뇨(sterile pyuria), 호산구뇨증, 신장 간질 내의 염증성 침윤과 같은 특징적인 소견, 신장 생검 상 육아종 등이 포함된다.

대부분의 경우 급성 간질성 신염은 자가치유성 질환이며 가역적이다. 그러나 회복 기간은 수 주에서 수 개월이 소요될 수 있으며 생검으로 확인된 급성 간질성 신염은 스테로이드 투여로 회복 기간을 단축시킬 수 있다.

### 3. 혈류 역학적(hemodynamically) 원인의 급성 신부전(renal failure)

#### 1) ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitors)와 ARB (angiotensin receptor blockers)

사구체 내압과 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)은 구심성 세동맥과 원심성 세동맥의 운동 긴장도(vasomotor)에 의해 정상적으로 조절된다. 신장의 혈류가 감소하는 상황에서는 사구체 내압이 구심성 세동맥의 확장과 원심성 세동맥의 수축에 의해 유지되는데, 레닌-안지오텐신 시스템에 영향을 미치는 약물들은 신장 내 혈류에 영향을 미침으로써 신부전을 유발하거나 악화시킬 수 있다.

ACEI와 ARB 약물은 원심성 세동맥에서 선택적인 안지오텐신 II 매개성 혈관수축을 저해함으로써 사구체 내압을 감소시킨다. 그 결과 S<sub>Cr</sub>이 약물 투여 시작 후 30%까지 증가할 수 있다. GFR의 명백한 감소는 약물 시작 후 3~5일 정도에 나타날 수 있으며 7일 내에 안정화된다. ACEI와 ARB의 이러한 작용은 단백뇨성 신장 질환이 있거나 당뇨병 신장질환이 있어 사구체 내압이 높은 환자에게는 치료제로 이용될 수 있으나 신동맥 협착, 쇼크, 혈관 내 용적 감소 등 신장의 관류가 감소하는 상황에서는 이들 약물에 의해 사구체 내압이 더욱 감소할 수 있으며 신부전으로 이어질 수 있다.

여러 연구에 의하면 울혈성 심부전 환자의 20~25%에서 신장 기능 이상이 나타난다. 이때 과다이뇨(overdiuresis)에 의한 혈관 내 용적 감소, 치명적인 신장동맥 협착, 급성 비 보상성 심부전으로 인해 심박출량이 급격히 감소한 환자의 경우 진행성 신부전이 나타날 수 있다. 일부 환자는 ACEI나 ARB를 중단할 경우 혈관의 후부하(afterload)를 줄여주기 위해 질산염(nitrates), 히드랄라진(hydralazine) 등 대체제 사용이 필요할 수 있다.

## 2) 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)

대부분의 경우 NSAID는 정상적인 신장 기능을 가진 환자에게 유의한 위험요인이 아니지만 중증의 신장 관류 감소 환자의 경우 NSAID에 의해 프로스타글란딘 유발성 혈관 확장이 억제되면 신장 혈류에 영향을 미치고 심각한 허혈성 손상이 나타날 수 있다. NSAID의 신장에 대한 효과는 약물의 종류, 용량, 치료 기간 등에 따라 달라진다. 인도메타신(indomethacin)은 신장 기능에 가장 많은 영향을 주는 약물로 알려져 있으며 아스피린(aspirin)의 영향이 가장 작다.

Cox-2 억제제 또한 신장에서 다른 NSAID들과 유사하게 세포 독성을 나타낼 수 있는 것으로 밝혀졌다. 중증의 환자에게 NSAID 사용은 신중해야 하며 되도록 인도메타신을 피하고 설린닥(sulindac)과 같이 반감기가 짧은 약물을 사용하는 것이 좋다. NSAID 유발성 신장독성 위험이 높은 환자로는 이미 신장 기능 이상이 있는 환자, 심각한 심혈관계 또는 간부전 환자, 아미노글리코사이드, ACEI, ARB 등 다른 신장 독성 약물 병용 환자 등이 있다.

## 3) 칼시뉴린 억제제(calcineurin Inhibitors)

칼시뉴린 억제제는 1983년 시장에 도입된 이후 동종 장기이식 환자의 생존율을 극적으로 개선시켰으나 신장독성 효과로 인해 임상에서의 사용이 제한되는 경우가 있다. 이들은 급성 및 만성 신장독성을 유발할 수 있는데, 칼시뉴린 억제제에 의해 유발된 AKI는 치료 시작 후 수 주 또는 수개월 내에 발생할 수 있다.

칼시뉴린 억제제 유발성 신장 기능 장애의 임상 증상으로는 GFR 감소, 고칼륨혈증, 고혈압, 신세뇨관 산증, 나트륨 재흡수 증가 및 핏뇨가 포함된다. 이러한 부작용은 용량 및 혈중 농도와 직접적인 관련이 있는 것으로 여겨지며 용량 감소를 통해 관리할 수 있다. 여러 연구에 따르면 사이클로스포린에 의해 유도된 혈관 기능 장애는 엔도텔린(endothelin), 트롬복세인(thromboxane), 안지오텐신 II를 포함하는 혈관 수축인자 증가와 프로스타사이클린(prostacyclin) 및 산화질소(nitric oxide)와 같은 혈관 확장인자의 감소에 의해 발생한다.

사이클로스포린과 타크로리무스의 신장독성에 대한 연구 결과는 다소 상충되는 면이 있는데, 일부 연구에서는 타크로리무스가 사이클로스포린에 비해 신장 기능 장애의 중증도를 감소시킬 수 있다고 제안하였으나 또 다른 연구에서는 두 제제 간 큰 차이 없음이 입증되었다.



#### 4. 삼투성 신증(osmotic Nephrosis)

고삼투성 치료제의 신장독성 효과에 대해서는 많은 논의가 이루어져 왔는데 1940년대 초반, 수크로오스(sucrose)를 정맥 주사한 후 근위세뇨관 세포의 변화와 초기 단계의 신부전이 처음으로 관찰되었다. 이후 고삼투성 방사선 조영제, 정맥주사 면역 글로불린, 하이드록시에틸녹말(hydroxyethyl starch, HES) 등을 포함한 고삼투성 제제 관련 AKI 및 유사한 병리적 변화가 관찰되었다. 따라서 이러한 제제들은 신장 기능이 저하된 환자에게 주의하여 사용해야 한다.

#### 5. 세뇨관 협착(tubular obstruction)

HIV 감염 환자의 치료 및 기대 수명은 활성이 높은 항레트로바이러스 치료가 시작된 후 급격하게 개선되었으나 항레트로바이러스 제제는 신장독성이 크다. 특히 프로테아제 저해제(protease inhibitors)인 인디나비르(indinavir)와 역전사효소(reverse transcriptase) 저해제인 테노포비르(tenofovir)가 가장 흔하게 신장독성과 관련이 있다. 테노포비르는 가역적인 근위세뇨관 기능 이상과 관련이 있으며 Fanconi 증후군, 신장성 요붕증(nephrogenic diabetes insipidus), AKI 등으로 이어질 수 있다. 복용 후 낮은 단계의 단백뇨가 보고된 바 있으나 신장병증 범위의 단백뇨는 매우 드물다.

신장 이상은 치료 시작 5~12개월 이내에 주로 발병되고 테노포비르 중단 시 보통 수개월 내에 회복된다. 테노포비르를 복용하고 신장독성을 나타낸 많은 환자들의 경우 리토나비르(ritonavir), 다른 프로테아제 억제제를 병용하고 있었기 때문에 테노포비르 유발성 신장독성의 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 일부 전문가들은 리토나비르의 병용이 테노포비르의 혈중 농도를 증가시켰을 가능성이 있으며 이로 인해 신장 기능 이상 위험이 증가했을 것으로 가정한다. 신장 기능이 감소된 환자에게는 프로테아제 저해제의 용량을 조절해야 하며 약물 상호작용, 다른 항레트로바이러스 제제의 신장독성 등에 대해 유의해야 한다.

### 신장 기능과 귀의 이상반응

흥미롭게도 신장 기능 이상은 난청, 이명 등을 유발하기도 한다. 귀와 신장의 형태학, 병리학, 생리학적 공통점은 많은 이들의 연구 대상이 되어왔다. 루프(loop)이뇨제, 아미노글리코사이드, 시스플라틴(cisplatin) 등 다양한 약물 부작용에서 신장 유해효과와 귀독성이 동시에 나타나는 것을 관찰할 수 있다. 뿐만 아니라 Alport syndrome, Bartter syndrome 등과 같이 신장과 청각 이상이 동시에 발병하는 유

전병이 다수 존재하기도 한다. 일반인보다 만성 신부전 환자에게서 난청이 더 빈번하다는 사실도 신장과 귀의 연관성이 있다는 주장을 뒷받침한다.

이러한 귀와 신장의 공통점은 발생단계로 거슬러 올라가 그 기원을 찾아볼 수 있다. 발달 초기 중배엽 유도(전사인자, 유전자 발현 등)를 통한 두 기관의 분화는 귀와 신장의 기형을 동시에 갖는 질병을 설명할 수 있다. 그러나 발달 후기 단계에서는 신장과 귀의 관련성이 '나이' 일부분에만 국한되기 때문에 후천적인 약물 이상 반응에서 신장독성과 귀독성을 곧바로 연결 짓기는 어렵다. 다만 신장의 헨레고리와 내이 달팽이관의 혈관선조체는 유사성이 있으며, 이온 채널 혹은 이온 수송 시스템과 관련하여 신장과 귀의 이온 항상성에 영향을 미치는 약물의 경우 신장 이상 반응을 귀독성 발생 가능성에 대한 예측 인자로 사용하도록 고려해 볼 수 있다.

최근 연구에서는 루프이뇨제가 혈관선조체의 수축을 유발하고, 이로 인해 달팽이관 측벽(lateral wall)의 미세순환 허혈이 발생하여 결과적으로  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  농도 기울기가 유지되지 못해 귀독성이 나타난다는 새로운 가설이 제기되었다. 이 가설을 지지하는 한 연구팀은 주로 신장 세동맥에서 발견되는 레닌 생산 세포가 달팽이관 측벽 방사 세동맥에서도 존재하며, 레닌 세포가 대부분 신장(사구체의 구심성세동맥주위)에 존재하지만 일부는 망막 세동맥 및 뇌에 존재한다는 것을 밝혔다. 해당 연구에서는 쥐 동물실험을 통해 레닌세포가 달팽이관에도 존재한다는 것을 확인하였다. 또한, 루프이뇨제 투여 시 달팽이관 측벽에 주로 위치하는 외부 방사 세동맥의 혈류만이 크게 줄어들었으므로, 루프이뇨제 투여에 의해 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템이 강력하게 활성화되어 레닌 생산 세포가 밀집된 달팽이관 측벽 세동맥에서 허혈이 발생할 가능성이 있다.

달팽이관과 신장은 유사한 생리학적 기전을 가지고 있는데 달팽이관의 맥관선조(stria vascularis)와 신장의 사구체에서 액체와 전해질의 능동 수송이 일어난다. 따라서 CKD의 중요한 원인이 되는 신장독성 물질이나 약물은 달팽이관에도 손상을 미칠 수 있다. CKD는 염증이 증가된 상태와 관련이 있는데 염증은 달팽이관에서 미세순환 장애를 유도하여 만성 신장병증 환자에게서 난청의 병인성 기전으로 작용할 수 있다. 또한, CKD는 뇌소혈관질환 발생의 위험인자이므로, 내이로의 혈액 공급을 방해하고 달팽이관에서 허혈성 손상을 일으킬 수 있다.

## 사례연구: NSAID 복용 후 신장 기능 저하

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 NSAID 복용 후 신장 기능 저하를 호소한 경우가 여러 건 있었다. 다음은 그중 일부 사례이다.

- 70세 여성이 골반 부분 및 대퇴 부위의 관절통으로 인해 세레콕시브 200 mg을 복용 중, 신장 검사 수치가 안좋아져 정형외과 처방에서 세레콕시브 처방이 삭제된 사례가 있었다.
- 60세 남성이 추간판 장애로 인한 좌골신경통 완화를 위해 아세클로페낙 100 mg을 복용 중, 신장 검사 수치가 좋지 않아 아세트아미노펜 서방정 650 mg으로 처방을 변경하였다. 환자는 이후 검사에서 정상으로 회복되었다.

NSAID 제제의 허가사항에 의하면 장기 복용 시 신장유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있다. 또한, 신혈류를 유지하는 데에는 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로 신부전, 심부전, 간부전 환자 및 ACEI, ARB 투여 중인 환자, 고령자에서 특별한 주의가 필요하다.

## 사례연구: 면역억제제 복용 후 신장 기능 저하

- 간 이식을 받은 57세 남성이 타크로리무스 0.5 mg 복용 중 신장의 염증 수치가 증가하여 복용을 중지하였다.

타크로리무스의 허가사항에 의하면 타크로리무스는 신장 혈관계에 대한 혈관수축 효과, 독성 세뇨관병증 및 간질성 신세뇨관 효과로 인해 이식 환자에서 급성 및 만성 신기능 장애를 일으킬 수 있다. 신기능 장애로 인해 용량을 감량할 경우, 감량 후에도 S<sub>Cr</sub>이 지속적으로 상승한다면 다른 면역억제제로의 변경을 고려해야 하며 신장독성이 있는 다른 약물과 병용 시 신장독성이 강화될 수 있다. 복용 중에는 신장 기능과 타크로리무스의 혈중 농도를 자주 모니터링해야 한다.

## 약사 Point

- 약물 유발성 신장 기능 이상은 심각한 중증 환자에게 주로 나타날 수 있으며 고령, 패혈증, 체액 손실, 저혈압 등 AKI의 위험요인을 가지고 있는 경우, 다약제 복용(polypharmacy), 기존의 신장 기능을 잘못 예상한 경우, 심혈관질환, 간 질환 등이 위험요인이 될 수 있다.
- 신장 손상 위험이 높은 환자에게 신장독성이 있는 약물을 투여해야 하는 경우 먼저 대체제가 있는지 확인할 필요가 있으며 모든 약물이 eGFR에 맞게 투여되었는지 확인하고 치료 중 신장 기능을 주의 깊게 모니터링 및 재평가해야 한다.
- 약물의 신장독성이 의심되는 경우, 잠재적인 약물 투여를 모두 보류해야 한다.
- 고령 환자의 경우 NSAID를 만성 복용하는 경우가 많다. NSAID는 신장독성을 가지고 있는 약물이므로 장기 투여 시 신장 기능 모니터링이 반드시 이루어져야 한다.

## 참고문헌

1. Ghane Shahrbaaf, F., & Assadi, F. (2015). Drug-induced renal disorders. *Journal of renal injury prevention*, 4(3), 57-60. <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12>
2. Awdishu, L., Mehta, R.L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol* 18, 124 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0536-3>
3. Perazella, Mark A.1,2; Rosner, Mitchell H.3. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *CJASN* 17(8):p 1220-1233, August 2022. | DOI: 10.2215/CJN.11290821
4. Pannu, N., & Nadim, M. K. (2008). An overview of drug-induced acute kidney injury. *Critical care medicine*, 36(4 Suppl), S216-S223. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168e375>
5. Bertha Maria Verdel, et al. (2008). Drug-Related Nephrotoxic and Ototoxic Reactions. *Drug Safety*. 877-884.
6. Hassane Izzedine, Frederic Tankere, Vincent Launay-Vacher & Gilbert Deray. (2004). Ear and kidney syndromes: Molecular versus clinical approach. *Kidney international*, vol 65. 369-385.
7. Dalian Ding, et al. (2016). Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *ScienceDirect*. 145-156.

8. Shih, C. P., Lin, H. C., Chung, C. H., Hsiao, P. J., Wang, C. H., Lee, J. C., & Chien, W. C. (2017). Increased risk of tinnitus in patients with chronic kidney disease: A nationwide, population-based cohort study. *PloS one*, 12(8), e0183192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183192>

---

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).

---