

약물관련 이슈

약물유해반응의 반전(反轉)

저자 최혁재
경희의료원 예제팀장
약학정보원 학술자문위원

개요

정상적인 의약품의 사용 과정 중에서 발생한 의도되지 않은 증상 중 해당약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 약물유해반응이라고 한다. 그런데, 과연 의약품 특정 질환에 사용될 때 발생하는 약물유해반응은 인체에 바람직하지 않은 방향으로만 발생하는 것일까? 실제로 통계적 방법을 사용한 대규모 약물역학조사 연구결과에서는 위해와 유익 양쪽 면을 모두 보여주는 경우도 있고, 허가된 사용목적 외에 전혀 다른 효능을 보여주는 경우도 있다는 것을 알 수 있다. 따라서 약물요법의 실제에 있어서는 이러한 치료유익을 정확히 평가하여 다각도로 검토하는 것이 필요하다.

키워드

약물유해반응의 반전, 티아졸리딘디온계, 아스피린, 고혈압약

1. 의약품 부작용의 개념

흔히 의약품을 복용하고 발생하는 각종 불편한 증상을 전문가, 비전문가 할 것 없이 의약품의 ‘부작용’이라고 통칭한다. 그러나 최근 들어 국내에서도 의약품의 부작용으로 인해 발생하는 피해가 크다는 것을 인식하면서 부터 이 의약품 부작용의 발현이 의약품의 복용과 직접적으로 인과관계를 가지는 가에 대해 분명한 근거가 필요하다는 것이 자연스럽게 동반논리가 되었다. 객관성이 중요한 범주가 되다보니 당연히 적절하고 공통적인 용어를 사용하는 것이 필수적이다. 따라서 그동안 모두가 익숙하게 사용하여왔던 ‘부작용’은 사실 가장 광범위한 개념이라고 할 수 있다. 정의하자면 ‘정상적인 용량에 따라 의약품을 투여할 경우 발생하는 모든 의도되지 않은 효과’라고 할 수 있다. 의도된 효과는 의약품의 효능을 말하기 때문에, 의도되지 않은 효과라는 것은 해당 의약품을 복용함으로써 인해 발생하는 모든 불편한 증상을 뜻한다. 그렇기 때문에 정상적이지 않은 약품 구입과정 및 과도한 의약품의 복용으로 인해 발생하는 증상들은 부작용 사례에 해당한다고 볼 수 없다.

그보다 하위 개념은 ‘유해사례’라고 한다. 그 정의를 보면 ‘의약품 사용 중 발생한 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후, 증상 또는 질병’이라고 할 수 있다. 정확히 말하자면 의약품을 복용하는 도중에 생긴 모든 불편한 증상들이라보니 꼭 의약품 때문만 이라기보다 음식, 기후, 다른 의약품이나 건강식품과의 상호 작용 등을 모두 포함한다. 앞으로 말하고자 하는, 정말로 의약품이 직접적 원인인 경우는 ‘약물유해반응’이라고 한다. 정의에 의하면 ‘유해사례’ 중에서 해당 의약품 등과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우’라고 할 수 있다. 따라서 여기에는 역학적 연구가 필수적으로 수반되어, 그에 따른 객관적인 증거가 반드시 필요하다고 할 수 있다. 그런 과정에서 특정 약물유해반응과의 인과관계가 증명되어 실제로 역학연구를 해보니 알려지지 않았던 유해반응이 크게 부각되어 퇴출이 거론될 정도인 의약품이 다른 효능으로 생존 전략을 찾는 경우도 있다. 그리고

유사한 질환에 대하여 상반된 결과를 보여줄 수도 있다. 여기에서 그 사례를 들어봄으로써 약물유해반응은 복합적인 변수들이 얽혀 언제든지 다른 모습을 나타낼 수 있다는 다양성에 대해 아는 것이 중요하다고 생각되며, 칼로 양단하듯이 판단할 문제는 아니라는 것을 숙고할 필요가 있다고 하겠다.

2. 약물유해반응의 반전(反轉)

(1) Thiazolidinedione계 약물의 사례

당뇨병약물가운데 티아졸리딘디온(thiazolidinedione)계 약물의 작용은 인슐린 저항성을 감소시키는 인슐린 감작제(sensitizing agent)의 역할을 하는 것이다. 경구용 혈당 강하제에 비해서 비교적 늦게 사용되기 시작한 약물로서 동물실험연구에서 밝혀진 효능이 인체에서도 작용할 것인지에 대해 관심이 높았던 약물이다. 후에 출시되었지만 치료성공률은 높은 것으로 나타났다. 영국 임페리얼 런던대학의 이오나 출라키 박사팀의 연구에 의하면 제2형 당뇨병 환자 91,521명의 16년간의 임상자료를 토대로 하여 치료제 종류별로 사망률을 비교한 결과, 설폰닐 우레아(sulfonyl urea)가 그보다 나중에 출시된 메트포르민(metformin)보다 사망률이 24~61% 높았고, 심부전 위험도 30% 높은 것으로 나타났다. 그에 비해 그보다 더 나중에 출시된 티아졸리딘디온 계열의 피오글리타존(pioglitazone) 투여 그룹은 메트포르민 투여 그룹에 비해 사망률이 31~39% 낮은 것으로 드러났다. 같은 티아졸리딘디온계 약물이라도 로시글리타존(rosiglitazone) 계열은 피오글리타존에 비해 사망률이 34~41% 높은 이례적인 결과를 보이기도 했다. 로시글리타존계 의약품의 대표적인 제품이었던 아반디아는 2010년 큰 부침을 겪는다. 심혈관계 위험성 논란에 휩싸이면서 유럽에서는 시판중단을 권고 받고, 미국에서는 사용제한이라는 퇴출 조치를 받으면서 국내에서도 사용중지에 처해졌던 것이다. 단, 다른 약으로는 혈당조절이 안되거나 부작용을 보이는 환자에만 한해 의사 판단 하에 사용이 가능하고 이때도 환자의 동의서가 필요한 극히 제한적인 사용만 가능했었다. 그 바람에 대표적인 피오글리타존계열 제품인 액토스가 무려 1개월 만에 35.1%의 성장세를 보이면서 반사이익을 얻기도 했다. 최근 미 FDA에서 아반디아가 대규모 임상시험결과, 심장마비의 위험성이나 사망률 증가를 발견할 수 없으면서 제한조치를 철회하자 매출 회복이 바로 예견되었다. 같은 계열의 액토스도 의심을 벗었음은 물론이다. 사실 이 티아졸리딘디온계 약물의 안전성에 대한 논란은 끝이 없었다. 2012년경에는 아반디아의 뒤를 이어 액토스도 2년 이상 장기 복용 시 방광암의 위험성을 2배로 높일 수 있다는 연구결과가 캐나다 유대교 종합병원 임상역학센터의 로랑 아줄라이 교수 연구팀에 의해서 밝혀진 것이다. 아줄라이 교수팀은 아반디아보다 액토스가 방광암 증가 위험과 상관관계가 높은 것으로 보았지만, 그 후 대만에서 국가 보험 청구 자료를 이용하여 진행된 연구는 다른 결과를 보여주었다. 당뇨병 환자들을 대상으로 진행한 코호트 연구¹⁾ 결과에서 로시글리타존과 피오글리타존 모두 방광암 위험과 관련이 있으며 2년 이상 장기간 노출된 경우 그 관련성이 더 큰 것으로 나타났다. 즉, 액토스도 그 위험성에서 자유롭지 않았던 것이다. 뿐만 아니라 이 두 티아졸리딘디온계 약물은 제2형 당뇨병 환자에게서 1년 이상 사용 시 황반부종 발생 위험을 높이는 것으로 드러났다. 103,368명을 대상으로 한 연구에서 아스피린 등 황반부종 발생 위험을 낮춰주는 약물의 사용력을 보정하였을 때, 발생위험이 무려 2.31배 증가하는 것으로 나타났다.

그러나 티아졸리딘디온계 약물이라고 해서 방광암이나 황반부종 같은 심각한 질환의 위험상승에 대한 연구

1) 노출된 사람들과 노출되지 않은 사람들로 두 군으로 나눈 후, 추적 관찰하여 각 군에서 발생률을 비교함으로써 특정 위험요인과 건강 결과 간의 인과적인 관련성을 평가하는 연구

결과가 나왔던 것만은 아니다. 이들의 반전(反轉)도 있었다. 대만의 국가 보험 청구 자료를 이용한 앞선 연구 결과에서는 방광암 위험성을 높인다는 결과가 도출되었지만, 반면에 대장암 발생 위험도는 오히려 낮추는 것으로 드러났다. 임상 전 단계 연구에서 대장암에 대해 항암효과를 나타낸다는 보고들에 근거하여 착수한 연구 결과, 총 24,496명의 환자군에서 티아졸리딘디온계 약물을 사용한 환자가 비사용 환자군에 비해 약 14% 이상 대장암 위험성이 유의미하게 낮게 나타났던 것이다. 따라서 악성종양의 치료 등 중대한 질병의 치료에 있어서 적절한 약물요법의 선택에는 보편적인 위험성이나 유사 질환에서의 유해반응 경력 못지않게 다각도로 치료상의 유익을 평가하여 최종적인 결정을 하는 것이 맞지 않나 하는 과제가 남겨져 있는 것이다.

(2) 아스피린의 사례

아스피린은 본래의 허가사항보다 혈관 건강을 지켜준다는 효능에 대한 신뢰를 통해 심혈관 예방의 목적이 더 중요해지고 있는 경향이 많다. 미국심장협회에서 약 1만 명의 미국인들이 아스피린의 매일 복용에 의해 심장마비에 의한 사망을 예방한다고 밝히고, 세계보건기구에서도 아스피린을 심혈관 예방 필수약물 목록에 올리면서 특별히 문제가 없어도 매일 베이비 아스피린을 먹는 사람이 국내에서도 늘고 있다. 그러나 그에 따른 부작용도 만만치 않다. 즉, 영국 워릭 대학의 연구팀이 4년간의 연구를 종합해서 얻은 결론에 따르면, 아스피린을 매일 복용하면 1만 명당 향후 10년 내에 사망건수를 33~46건을 줄일 수 있지만, 같은 기간 내에 46~49건의 내출혈과 68~117건의 위장출혈을 야기할 수 있기 때문에 건강한 사람들이 매일 먹는다면 해로움이 더 많다는 분석을 내놓은 것이다. 뿐만 아니라 비스테로이드성 소염진통제와 함께 복용하게 되면 두 가지 모두 위 점막을 손상시킬 수 있기 때문에 위장관 출혈 위험이 약 9배 정도 상승하는 시너지를 가져온다. 연구 참여자가 1,000명 이상이고 심혈관 질환, 비혈관성 질환 및 사망에 대한 정보가 있는 9개의 무작위 배정 비교임상시험을 연구대상으로 포함하여 메타분석²⁾을 실시한 결과는 그 관련성을 더 높여주었다. 즉, 총 심혈관 질환의 약 10%가 감소하였으나 이도 주로 치명적이지 않은 심근경색에 대한 감소효과였고, 심혈관질환이나 암사망률에 대해서는 유의한 감소효과가 없었으나 출혈 위험은 약 31% 증가하는 것으로 나타났다. 다시 말해서 심혈관 질환 과거력이 없는 환자에게 1차 예방 목적으로 아스피린을 사용하는 것은 효과는 증명할 수 없었고, 출혈 위험이 증가한다는 것은 입증할 수 있었으므로 개별 환자별 상태를 신중히 고려하여 처방하는 것이 필요하다는 것이다. 기존의 무작위적 투약은 위험할 수 있다는 다소 실망스러운 결과이기도 했다.

여기에 아스피린의 반전이 등장한다. PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase)효소는 세포의 성장, 증식, 분화, 자가 사멸, 부착 및 이동에 관여하는 효소로서 class I, II, III의 세 가지 그룹으로 나뉜다. 이 중 class I PI3K는 PI-4, 5- diphosphate를 PI-3, 4, 5- triphosphate로 인산화 시켜 기능을 하는데, PI3K에 이상이 생겨 PI-3, 4, 5- triphosphate가 과다 생산될 경우, 종양, 만성 염증, 알레르기 질환, 대사성 질환, 심장혈관 질환 등을 일으키는 것으로 알려져 있다, 실제로 대부분의 암세포에서 하나 이상의 기작을 통해 PI3K가 활성화되어 있다. 한편, 이를 극복하기 위해서 많은 수의 PI3K 억제제가 개발되었으나 약제의 동역학적인 문제와 심한 부작용 등으로 임상 적용에서 좋은 결과를 얻기 어려운 것으로 알려져 있다. 그런데, 대장암으로 진단받은 환자가 아스피린을 정기적으로 사용할 경우 임상적 예후를 호전시킨다는 연구보고가 나왔다. Nurses' Health Study와 Health Professionals Follow-up Study 자료에서 대장 직장암으로 진단받은 964명의 환자 자료를 다변량 분석으로 연구한 결과, 통계적으로 유의미하게 대장암 관련 생존율을 호전시키는 것으로 나타났다. 이

2) 개의 연구결과를 요약하여 종합적인 추론을 이루기 위한 통계적 방법, 체계적 문헌고찰은 메타분석을 사용한 정량적인 접근을 통해 수행하게 되며, 환자와 치료법 및 결과변수에 있어서 연구들 간에 충분한 동질성 확보가 우선되어야 한다.

는 이들의 PI3K 유전자가 돌연변이형인 것과 관련이 깊었고, 여러 실험에서 prostaglandin-endoperoxide synthase2(PTGS2) 효소가 아스피린에 의해 억제되면 PI3K 효소의 활성도가 떨어지는 것으로 나타난 것과 일치했다. 즉, 심혈관 예방의 목적으로 아스피린을 무작위하게 투여하는 것은 위험할 수 있으나, 대장·직장암 환자에게 아스피린을 정기적으로 사용하는 것은 돌연 변이된 PI3K 효소의 활성을 억제함으로써 생존율을 호전시킬 수 있다는 새롭게 임상적으로 의미 있는 연구결과가 나왔다고 할 수 있다.

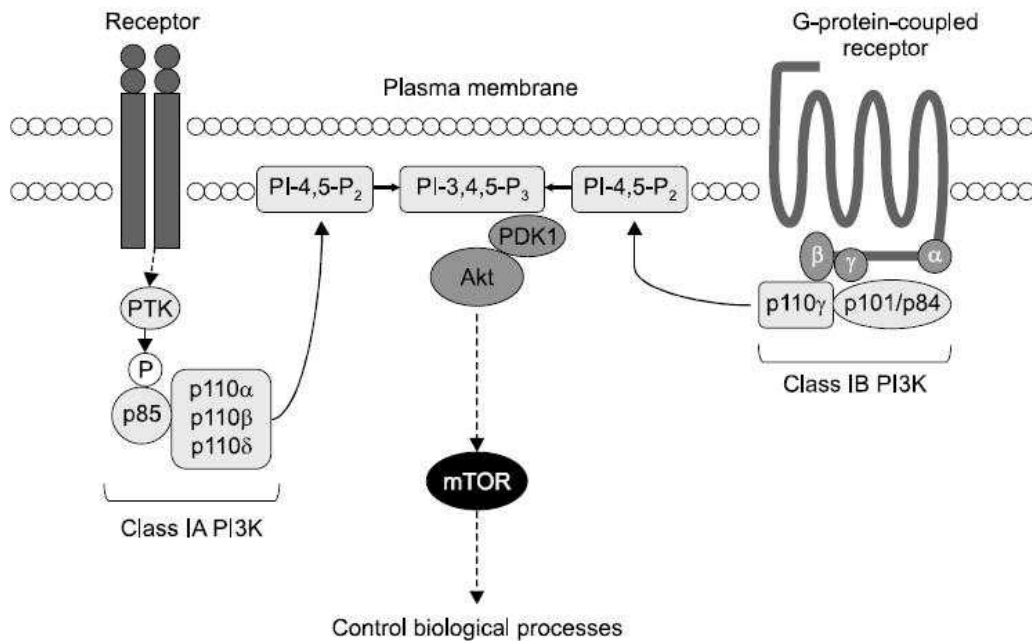


Figure 1 PI3K의 세포내 신호전달 체계 (*Journal of Rheumatoid disease*)

(3) 고혈압약의 사례

정상혈압을 유지하고 있는 인구집단과 비교할 때, 고혈압 및 고혈압 전 단계(혈압 120~139/80~89mmHg) 환자에서 뇌졸중 발생률이 높은 것으로 알려져 있다. 따라서 고혈압 환자에서 혈압을 감소시켜 주는 것이 뇌졸중을 포함한 심혈관질환 발생률을 낮춰주는 것으로 일부 연구에서 보고된 바 있다. 그 혈압을 감소시켜 주는 역할을 하는 고혈압약 중에 다빈도로 처방되고 있는 속효성 니페디핀이다. 니페디핀은 심혈관계 부작용에 대한 경고가 있음에도 불구하고 다용되는 약물인데, 이 속효성 니페디핀의 사용과 뇌졸중 발생 위험과의 영향에 대한 연구가 국내 건강보험심사평가원 보험청구 자료를 이용하여 이루어졌었다. 이전에 뇌졸중으로 인한 입원 기록이 있거나 일과성 허혈발작으로 인하여 병원을 내원한 환자는 연구대상에서 제외하였고, 약 1년간의 기간을 정하여 이 기간 동안 뇌졸중으로 입원 하거나 응급실을 방문했던 노인 고혈압 환자들을 대상으로 하여 뇌졸중 발생일 이전 60일부터 7일 동안을 대조기간으로 한 다음, 속효성 니페디핀에 대한 노출여부를 확인하였다. 사용된 연구방법은 교란변수를 보정하기 위한 조건부 로지스틱 회귀분석³⁾을 사용하였다. 그 결과, 속효성 니페디핀의 사용이 뇌졸중 위험을 통계적으로 유의하게 높이는 것으로 관찰되었다. 즉, 혈압을 감소시켜 주기 위해 다빈도로 사용되는 약물이 오히려 뇌졸중이라는 치명적인 유해반응의 위험을 증가시키는

3) 유해반응의 일차원적인 관련성을 평가하는 기법이 아니라 유해사례의 발생에 각 위험요인, 예를 들어 연령, 체질량지수, 콜레스테롤, 본 연구의 약물 복용 등이 미치는 영향력을 평가하는 다변량 분석기법

역설이 관찰되었다.

하지만, 고혈압 전 단계 환자에서 고혈압약의 사용이 혈압 감소와 이에 따른 뇌졸중 발생 위험 감소에 미치는 영향을 알아보기 위한 연구에서 그 결과는 다시 반전되었다. 고혈압 전 단계 환자에서 항고혈압제제 사용군과 위약 사용군에 대한 무작위배정 임상시험에 대한 메타분석을 수행한 결과, 니페디핀을 포함한 항고혈압제제 95종류에 대해 이루어진 무작위대조 비교 임상시험 중, 위약 대조군이 없거나 기초 혈압이 140/90mmHg 이상인 경우 등을 제외하였을 때, 총 16개 임상시험에서 70,664명이 대상이 되었다. 이들에 대하여 분석을 시도한 결과, 위약 대조군에 비하여 뇌졸중에 대한 위험이 고혈압약을 사용하였을 때, 22% 유의하게 감소하는 것으로 나타났다. 즉, 고혈압 전 단계 환자들의 예를 볼 때, 고혈압약의 사용은 뇌졸중과 같은 치명적 질병의 위험성을 낮춰주는 것으로 볼 수 있어 적극적인 사용을 고려할 필요가 있는 것으로 나타났다.

3. 결어

위의 3가지 사례만 보더라도 단편적인 임상시험의 결과나 약물복용과 유해반응의 일차원적인 관련성 분석만으로는 볼 수 없는 면이 많다고 할 수 있다. 즉, 광범위한 분석방법과 대규모 자료를 적절히 활용하여 역학적 연구를 실시하게 되면 약물의 위험성에 대한 추가 한쪽으로 기우는 편향성을 극복할 수 있다. 즉, 유사한 질환에 대해서도 위해적인 면과 유익적인 면을 동시에 보여줄 수 있는 것이 의약품이 가지고 있는 미개척 영역이기도 하다. 이것은 국내에서 아직 전공과목이 관련학과에 개설되어 있지 않은 약물역학의 도입 필요성을 반증하는 것이기도 하고, 약물요법의 선택과 실행에 있어서 치료의 유익을 엄밀히 평가하는 연구의 필수성을 역설하는 것이기도 하다. 아울러 약사들이 처방에 의한 단순 조제보다 이처럼 약물 유해반응과 치료에 미치는 긍정적인 영향들을 더 자신의 영역으로 확고히 하는 것이 진정한 약물요법의 전문가로 거듭날 수 있는 방법이라고도 사료되어진다.

약사 Point

1. 약물은 유해반응과 정반응을 모두 가질 수 있으므로 약물요법 실행에 있어서 치료의 유익성을 엄밀히 검정해야 한다.
2. 약물요법의 성공을 위해서는 약사가 약물역학의 전문가로서 영역을 신장하는 것이 효율적이다.

■ 참고문헌 ■

- 1) 코리아헬스로그, <http://www.koreahealthlog.com/news/newsview.php?newsacd=2009120700010>
- 2) 아시아경제, <http://www.asiae.co.kr/news/view.htm?idxno=2010110209342833683>
- 3) 데일리메디, <http://www.dailymedi.com/news/view.html?section=1&category=7&no=722747>
- 4) 경제투데이, <http://www.eto.co.kr/news/outview.asp?Code=20131127165557147&ts=105730>
- 5) 약업신문, <http://www.yakup.com/news/index.html?mode=view&cat=16&nid=153147>
- 6) Hsiao FY, Hsieh PH, Huang WF, Tsai YW, Gau CS, Risk of bladder cancer in diabetic patients treated with Rosiglitazone or Pioglitazone: A nested case-control study, *Drug Saf.* 2013, Epub ahead of print
- 7) Idris I, Warren G, Donnelly R, Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes, *Arch Intern Med.* 2012, 172(13):1005-11
- 8) Chen SW, Tsan YT, Chen JD, Hsieh HI, Lee CH, Lin HH, Wang JD, Chen PC; Health Data Analysis in Taiwan Research Group, Use of Thiazolidinediones and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes: A nationwide, population-based, case-control study, *Diabetes Care*, 2012, Epub ahead of print
- 9) 코메디닷컴, http://www.kormedi.com/news/article/1209057_2892.html
- 10) Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK., Effect of Aspirin on vascular and nonvascular outcomes: Meta-analysis of randomized controlled trials., *Arch Intern Med.* 2012 (Epub ahead of print)
- 11) Xiaoyun Liao, M.D., Ph.D., Paul Lochhead, M.B., Ch.B., Reiko Nishihara, Ph.D., Teppei Morikawa, M.D., Ph.D., Aya Kuchiba, Ph.D., Mai Yamauchi, Ph.D., Yu Imamura, M.D., Ph.D., Zhi Rong Qian, M.D., Ph.D., Yoshifumi Baba, M.D., Ph.D., Kaori Shima, D.D.S., Ph.D., Ruifang Sun, M.B., Katsuhiko Noshio, M.D., Ph.D., Jeffrey A. Meyerhardt, M.D., M.P.H., Edward Giovannucci, M.D., M.P.H., Sc.D., Charles S. Fuchs, M.D., M.P.H., Andrew T. Chan, M.D., M.P.H., and Shuji Ogino, M.D., Ph.D., Aspirin use, Tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival, *N Engl J Med*, 2012, 367:1596-1606
- 12) Hae-Rim Kim, Phosphoinositide 3-kinase(PI3K) as a new therapeutic target for rheumatoid arthritis, *Journal of Rheumatoid disease*, 2013, 20(2), 74-82
- 13) Jung SY, et al., Short-acting nifedipine and risk of stroke in elderly hypertensive patients, *Neurology*, 2011, 77:1229-1234
- 14) Sipahi I, Swaminathan A, Natesan V, Debanne SM, Simon DI, Fang JC., Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials., *Stroke*, 2012, 43(2):432-440