

특집 II / 약물의 부작용

항생제의 부작용

서 론

임상에서 현재 사용하고 있는 모든 항생제는 정도의 차이는 있지만 부작용을 일으킬 수 있다. 다시 말해서 대수롭지 않은 경미한 부작용도 있지만 경우에 따라서는 사망에까지 이르게 하는 심각한 부작용도 경험하고 있다. 이러한 항생제의 여러가지 부작용은 주로 환자의 유전적성향에 따라서 발생여부 및 정도가 결정되어지며, 환자의 신기능이나 간기능에 따라서도 많은 영향을 받고 있다. 또한 항생제의 용량, 투여기간, 다른 치료제와의 병용여부 등이 부작용의 정도나 발생빈도에 영향을 미친다. 부작용이 발생하는 기전은 일부 항생제에서는 정확히 밝혀지기도 하였으나, 일부에서는 여전히 발생기전이 규명되지 않고 있다. 직접적인 항생제의 부작용 이외에도 항생제는 체내 정상세균총을 변화시켜 일부 상재균을 과도하게 증식시킴으로써 숙주에게 감염을 일으키게 하며, 이러한 예는 특히 면역저하환자에서 빈번히 볼 수 있다(표 1, 그림 1).

1. 과민반응(Hypersensitivity)



金俊明

延世醫大
세브란스病院 内科

모든 항생제는 정도의 차이는 있으나 과민반응을 유발한다 해도 과언이 아니다. 과민반응을 일으키는 항생제의 항원성은 매우 다양하나, 대부분의 항생제는 면역글로부린의 조합(combination) 또는 림프구의 감작(sensitization)을 통해서 과민반응을 일으킨다. 이러한 과민반응을 일으키는 가장 대표적인 항생제는 penicillins으로서 penicillin 그 자체와 대사산물인 benzylpenicilloate는 아나필락시성 반응을 일으키는 가장 중요한 성분이다. 이러한 반응은 penicillins를 투여받은 환자의 0.004~0.04%에서 발생한다(1). Penicillins 투여전에 시행하는 피부반응검사에서 음성반응을 보였다 하더라도 5% 미만에서는 penicillins 투여후 즉시(2~30분 안에) 아나필락시성 반응이 나타날 수 있고, 또는 서서히 심해지는(1~72시간에 걸쳐서) 두드러기가 나타날 수 있다(2). 이러한

표 1. 항생제의 부작용

REACTION	COMMON	INFREQUENT
Hypersensitivity-allergic		
Anaphylaxis	Penicillin G	Cephalosporins, imipenem
Fever		All agents
SLE-like reactions	Isoniazid	Griseofulvin, nitrofurantoin
Cutaneous reactions	Sulfonamides, penicillins	All agents
Histamine reactions	Vancomycin	
Phototoxicity	Tetracyclines	Quinolones, chloroquine, primaquine, griseofulvin
Hematopoietic		
Pancytopenia	Choramphenicol	Penicillins, cephalosporins, dapsone
Neutropenia	Sulfonamides, trimethoprim, pyrimethamine, zydovudine	
Hemolytic anemia (G6PD associated)	Sulfonamides, nitrofurans, chloramphenicol, sulfones, nalidixic acid, primaquine	
Immune hemolysis	Penicillins, cephalosporins, isoniazid, rifampin	
Sideroblastic anemia	Isoniazid	
Thrombocytopenia	Sulfonamides, penicillins, cephalosporins, rifampin, trimethoprim, pyrimethamine	
Platelet dysfunction	Carbenicillin, ticarcillin, moxalactam	Extended-spectrum penicillins
Hypoprothrombinemia	Moxalactam, cefoperazone, cefamandole	Cefotetan, ceftriaxone, cefmetazole
Gastrointestinal		
Nausea, emesis, abdominal pain	Erythromycin	Oral penicillins, quinolones, metronidazole, nystatin, tetracyclines, TMP-SMX, ketoconazole
Diarrhea	Ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulanate, cefixime, cefoperazone, ceftriaxone	Any agent
Pseudomonas enterocolitis (C. difficile)	Any agent, more commonly ampicillin, TMP-SMX, cefoxitin, clindamycin	
Malabsorption	Neomycin	Other aminoglycosides
Hepatic		
Transaminase level increase	Penicillins, particularly oxacillin, aztreonam	
Cholestatic jaundice	Oleandomycin, erythromycin estolate, nitrofurans, sulfonamides	
Hepatitis	Isoniazid, nitrofurantoin	Rifampin, sulfonamides, ketoconazole
Pulmonary		
Histamine release	Polymyxin by aerosol	
Interstitial infiltrates	Nitrofurantoin	
Cardiovascular		
Arrhythmias	Amphotericin B, miconazole, penicillin G	
Hypotension	Pentamidine, emetine	
Metabolic		
Hypokalemia	Carbenicillin, amphotericin B	
Hypogonadal effects	Ketoconazole	
Hyperglycemia	Nalidixic acid	
Pancreatitis	Pentamidine, nitrofurantoin, TMP-SMX	
Diabetes	Pentamidine	
Hypomagnesemia	Amphotericin B, aminoglycosides	
Renal		
Hypersensitivity nephritis	Sulfonamides	
Interstitial nephritis	All β -lactams	
Tubular toxicity	Aminoglycosides, polymyxins	
Distal tubular acidosis	Amphotericin B, tetracyclines	
Crystal deposition	Fluoroquinolones, acyclovir	
Neurologic		
Peripheral neuropathy	Nitrofurans, metronidazole, polymyxins, griseofulvin, cycloserine, isoniazid	Tetracyclines
Muscular blockade	Polymyxins, aminoglycosides, capreomycin	Clindamycin, lincomycin
Central nervous excitation	Fluoroquinolones	
Seizures	Penicillin, imipenem, cycloserine	Amantadine, isoniazid, metronidazole, fluoroquinolones, thiabendazole
Ophthalmic		
Blindness	Ethambutol	Isoniazid, chloramphenicol, quinolones, chloroquine
Ototoxicity		
Deafness	Aminoglycosides, vancomycin	erythromycin
Vestibulotoxicity	Aminoglycosides, minocycline	

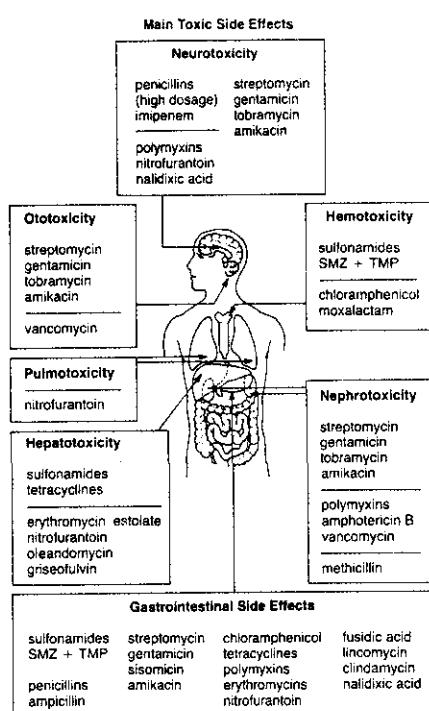


그림 1. 주요한 항생제의 부작용

부작용은 penicillins에 sodium hydroxide를 첨가함으로써 예방이 가능한데, 아마도 미래에는 이러한 제품이 상품화될 것으로 생각된다.

과민성 피부발진은 ampicillin이 다른 penicillins에 비해 2배 이상 잘 나타난다(7% vs. 3%)(3). 혈청병(serum sickness)과 같은 부작용은 과거에 penicillins 사용시 보고되었으나, 지난 20년간은 드물게 보고되고 있다. 혈관염(vasculitis)과 Henoch-Schönlein형의 자반형성은 주로 penicillins, cefalosporins, sulfonamides 사용시 나타난다.

Penicillins에 과민반응을 나타낸 환자에서 cefalosporins 투여시 교차반응으로 과민반응을 나타낼 확률은 5% 미만이나(2), 피부반응검사가 시행되지 않았다면 절대 투여해서는 안될 것이다. Monobactam계열의 aztreonam은 penicillins에 과민반응을 나타내는 환자에서 별다른 과민반응 없이 사용할

수 있으나, carbapenem계통의 imipenem은 아나필락시와 피부발진을 유발시킨다.

과민반응으로 발열이 나타날 수 있는데 이는 모든 종류의 항생제에 나타날 수 있으며, 중요한 것은 발열이 과민반응의 유일한 증세로서 피부발진이나 호산구증가가 나타나지 않을 수 있다. Isoniazid, griseofulvin, nitrofurantoin은 SLE와 매우 유사한 발진, 발열, 관절증상은 물론, ANA검사상 양성반응을 일으킨다.

2. 피부장애(Cutaneous reactions)

항생제에 의한 피부장애는 경증의 홍반성 반점상 구진으로부터 고정약진(fixed drug eruption), 두두러기, 광선피부염, 그리고 중증의 박탈피부염(exfoliative dermatitis)에 이르기까지 실로 다양하다. 피부부작용이 가장 흔한 항생제는 역시 베타-락탐계열의 항생제로서 잘 알려진대로 penicillins와 sulfonamides가 대표적이다. 특히 sulfonamides의 경우 5~8%에서 피부부작용이 나타날 수 있는데, 가장 심각한 부작용은 말라리아치료제인 Fansidar의 한 성분인 sulfadoxone으로서 Stevens-Johnson 증후군을 일으키기도 한다(4). 한편 피부부작용은 tetracycline, clindamycin, lincomycin, 그리고 isoniazid, ethambutol, rifampin, pyrazinamide와 같은 항결핵제, quinolones, metronidazole 사용시에도 나타난다. Trimethoprim도 피부발진을 일으킬 수 있으나 chloramphenicol, erythromycin과 같은 macrolides, aminoglycosides에서는 드물다.

Vancomycin을 빠르게 정맥내 주입하면 홍반성 피부발진이 나타날 수 있는데, 이는 히스타민의 유리때문이다. 따라서 이러한 부작용은 항히스타민제를 투여함으로써 해결할 수 있다. 광독성(phototoxicity), 다시 말해서 자외선에 노출시 피부에 홍반이 나타나는 부작용은 tetracycline 사용시 가장 빈번히 나타난다. 또한 chloroquine, primaquine과 같은 말라리아치료제, griseofulvin 사용시에도 광독성이 나타난다.

3. 혈액장애(Hematopoietic reactions)

가장 심각한 혈액장애는 베혈구감소증(pancytopenia)과 재생불량성 빈혈이다. 가장 주된 원인항생제는 chloramphenicol로서 발생확률은 1/4만~6만이다(5). 이러한 혈액장애는 정주, 근주, 경구용 항생제는 물론, 점안용 항생제의 경우에도 나타날 수 있다. Chloramphenicol이 골수에 미치는 영향은 두 가지로 설명할 수 있다. 첫째는 좀더 빈번히 나타나는 형태로서 chloramphenicol의 혈중농도가 25 μ g/ml 이상 장기간 유지되는 대부분의 환자에서 일어난다. 이 경우 cytochrome oxidase와 ferrochelatase 활성에 영향을 미쳐 산화적 인산화(oxidative phosphorylation) 분해를 일으킨다(6). 그로 말미암아 빈혈과 혈소판감소가 서서히 일어난다. 이때 골수세포에서는 적혈구세포의 세포질내 공포형성(vacuolization)이 되면서 성숙이 정지된다. 그러나 이러한 변화는 약제의 사용을 중단시 정상으로 회복된다. 두번째는 아주 드문 재생불량성 빈혈의 형태로서 유전적인 소인이 많은데, 아마도 chloramphenicol의 대사산물과 관계되어 나타나는 것으로 여겨진다. 이러한 부작용은 투여용량에 비례하는 것으로 생각되지 않으며, 또한 약제를 끊는다고 정상으로 회복되지도 않는다. Isoniazid는 소수의 환자에서 철적도구성 빈혈(sideroblastic anemia)을 일으킨다.

베혈구감소증은 대부분의 항생제에서 보고되어 왔으며, 여러가지 기전이 관여하는 것으로 알려져 있다. 어떤 항생제에서는 베혈구가 항생제의 일부성분과 결합되어 비장에서 파괴되기도 하며, 어떤 경우에는 항생제의 농도가 높음으로써 베혈구를 생산하는 G-CSF를 저해하기도 한다. Penicillins이나 cephalosporins의 경우 많은 용량을 장기간 사용시 베혈구감소증이 나타나는데, 이는 후자의 기전때문이다. 이러한 베혈구감소증은 oxacillin, nafcillin, piperacillin과 같은 penicillins에서 빈번하며, cephalosporins에서는 경구용제제인 cephalexin에서 잘 나타나고, 그 밖에 aztreonam, imipenem에서도

나타난다. Sulfonamides, trimethoprim, pyrimethamine, dapson은 염산대사를 저해하여 베혈구감소증을 일으킬 수 있으며, 최근에 에이즈치료제로 많이 사용되는 zydovudine(AZT)도 비슷한 기전에 의해서 베혈구생산을 방해한다. 드물지만 acyclovir, amantadine, flucytosine도 베혈구감소증을 일으킨다.

용혈성빈혈은 G-6-PD 효소가 결핍된 사람에서 sulfonamides, dapson, nitrofurans, chloramphenicol, nalidixic acid, primaquine 등을 사용시 나타난다. 한편 면역용혈은 penicillins, cephalosporins, 그리고 isoniazid, rifampin, PAS와 같은 항결핵제 사용시에 나타나며, 드물게는 erythromycin 사용시에 도 나타난다. 비록 amphotericin B가 적혈구막의 용혈을 유발시킨다 하더라도 이 약제와 관련된 빈혈은 적혈구조혈인자 억제로 인한 것으로 여겨진다. Cephalosporins와 같은 일부 항생제에서는 Coombs 검사에서 위양성을 나타내나, 실제로 용혈을 일으키는 경우는 매우 드물다. Trimethoprim이나 pyrimethamine 등의 염산길항제에 의한 빈혈은 dihydrofolate reductase에 대한 효과일 수 있으며, 거대적아구성 빈혈의 형태로 나타난다.

혈소판감소증은 다양한 기전에 의해서 나타나게 된다. Sulfonamides, cephalosporins, penicillins, rifampin의 경우에는 혈소판과 항생제성분의 면역반응을 통해서 비장에서 혈소판이 파괴됨으로써 유발된다. Trimethoprim과 pyrimethamine과 같은 염산길항제들은 dihydrofolate reductase에 대한 약제 효과에 의해서 혈소판감소증이 일어난다. 혈소판의 기능장애로 인한 출혈시간(bleeding time)의 연장은 반합성 항녹농균 penicillins와 oxacephem 계통의 moxalactam에서 보여진다. 이러한 약제들은 adenosine diphosphate(ADP) 수용체부위에 결합함으로써 혈소판의 정상적인 ADP응집을 방해한다. 이러한 작용은 carbenicillin에서 가장 빈번히 나타나고, 다음으로 ticarcillin, piperacillin, azlocillin, mezlocillin의 순으로 나타난다. 이는 투여용량과 관계

되는데, 일반적인 상용량에서는 비록 출혈시간이 연장되었다 하더라도 실제적으로 출혈은 드물다. 대개는 투여후 48~72시간 안에 나타나는데, 신부전증 환자에서 더욱 심하게 나타난다.

프로트롬빈합성은 여러가지 다양한 항생제에 의해 영향을 받을 수 있다. 가장 대표적인 항생제는 cephalosporins로서 glutamic acid의 gamma-carboxylation에 영향을 미쳐 비타민 K 합성을 방해하는 것으로 여겨진다. Moxalactam을 1일 4g 이상 사용하는 경우 prothrombin time 연장이 빈번히 일어난다. 또한 cefoperazone, cefotetan, cefmetazole, cefamandole도 prothrombin time을 연장시킬 수 있으나 신기능과 간기능이 정상인 환자에서는 드물다. 일주일에 한번 비타민 K를 투여함으로써 이러한 부작용을 예방할 수 있고, 특히 영양이 좋지 않은 환자에서는 필히 비타민 K를 투여해야 한다.

4. 소화기장애(Gastrointestinal toxicity)

소화기장애는 경구용 또는 비경구용 구분없이 거의 모든 항생제에서 보고되고 있는데, 그 중에서도 몇개 항생제는 오심, 구토, 복통과 같은 부작용이 빈번하게 나타난다. Erythromycin은 소아에서 별다른 소화기장애가 없으나 성인에서는 심한 복통과 오심을 일으킨다. 대부분의 경우 투여용량이 증가함에 따라 부작용의 빈도도 증가하는데, 일반적으로 항생제를 복용하는 환자의 약 1~5%에서 오심 또는 복부불쾌감을 경험하고 있다(7). 경구용 항포도상구균 제제, 경구용 aminoglycosides와 polymyxin, metronidazole, ketoconazole, nystatin, rifampin, tetracyclines, trimethoprim, trimethoprim-sulfamethoxazole은 오심을 유발시킨다. 그러나 대부분의 경구용 cephalosporins는 별다른 위장장애를 일으키지 않는다. 한편 imipenem의 경우, 빠르게 주입시 오심과 구토를 빈번히 일으킨다.

설사는 거의 모든 항생제에서 나타나고 있는데, 몇가지 기전에 의해서 유발되어진다. 여러가지 기전 중 가장 중요한 것은 Clostridium difficile 독소에

의한 것으로서, 이는 본래 clindamycin 사용시 나타나는 것으로 알려졌으나, 지금은 모든 항생제에서 나타나고 있다. 특히 경구용 ampicillin 또는 trimethoprim-sulfamethoxazole, 그리고 비경구용 cefoxitin 사용시 잘 나타난다. 이러한 부작용은 심한 경우 위막성 대장염으로 발전할 수 있다. 그러나 이러한 증상의 부작용에 반해서 대부분의 항생제는 빈번한 뚫은 변만을 일으킨다. 이러한 뚫은 변은 beta-lactamase 저해제가 첨가된 베타락탐계열의 약제인 amoxicillin-clavulanate와 sulbactam-ampicillin 사용시 잘 나타난다(8, 9). 경구용 cephalosporins는 설사를 덜 유발시키나, cefixime, cefoperazone, ceftriaxone 사용시에는 좀 더 나타나는 경향이 있다. 이러한 소화기장애의 대부분은 장내상 재균의 변화로 기인하는데, 주로 장내에서 흡수가 잘 안되거나 담즙을 통해 대부분 배설되는 항생제에서 나타나고 있다.

비흡수성의 aminoglycosides, 특히 neomycin에 있어서는 지방, 단백질, 탄수화물, 그리고 digoxin과 같은 일부약품의 흡수를 방해한다.

5. 간독성(Hepatotoxicity)

간독성이 여러가지 항생제사용과 관련되어 보고되어 왔다. Penicillins는 간의 aminotransferase 활성을 증가시키는데, 대개의 경우 SGOT와 SGPT가 정상의 2배 이상 증가되지는 않는다. 이러한 부작용은 oxacillin과 carbenicillin을 고용량 사용시 잘 나타나며, cephalosporins, aztreonam, 그리고 드물게는 imipenem 사용시에도 나타난다. 그리고 흔치는 않지만 베타락탐계열의 항생제는 간세포성 및 담즙 정체성 간손상을 일으킨다.

담즙정체성 황달은 주로 성인에서 erythromycin estolate를 사용시 나타나며, 한편 tetracycline, oxacillin, nitrofurans, sulfonamides 사용시에도 나타난다. Erythromycin에 의한 황달은 보통 투여후 10~12일 후에 나타나나, 1~2일 후에 나타날 수도 있다. Tetracycline은 임산부에게 사용해서는 안되

는데, 이는 산모의 간에 심한 지방성 괴사가 보고되었기 때문이다. 일반적으로 tetracycline을 정맥내 투여하는 경우 하루에 1g 이상 초과해서는 안된다.

Isoniazid는 나이에 따라서 여러가지 간세포성 독성을 일으키는데, 비록 투여받은 환자의 10~15% 가 간효소치의 증가를 보인다 하더라도 심각한 간독성은 혼자 않다. 20세 이전의 환자에서 isoniazid로 인한 간염의 위험성은 0.03% 미만이고, 반면에 35 세 이상에서는 약 1%이다. 이러한 부작용은 isoniazid의 대사산물에 의해서 유발되어 지는데, 주로 이 약제의 "rapid acetylator"인 사람에서 빈번하게 나타난다. Rifampin은 그 자체 간독성은 거의 없으나, isoniazid와 병용시 isoniazid에 의한 독성이 나타날 가능성을 증가시키는 것으로 여겨진다. 그밖에 pyrazinamide, ethionamide, PAS도 위중한 간손상을 일으킬 수 있다.

Sulfonamides는 간세포성 및 담즙정체성 간손상을 모두를 일으킬 수 있다. Ketoconazole은 소수의 환자에서 특히 여성에서 전격성 간괴사를 일으킨다. Amphotericin B도 간효소치의 증가를 유발시킬 수 있으나, 드물게 정상의 2배 이상 증가하며, 실제 amphotericin B가 간독성이 있는지 없는지는 확실치 않다. Nitrofurantoin은 만성활동성간염, 급성간염, 그리고 간에 국소적인 결절성 종식을 일으킨다. Acyclovir와 ribavirin은 때때로 빌리루빈의 상승을 초래한다.

6. 신독성(Nephrotoxicity)

신장은 다른 어떠한 장기보다도 항생제 부작용에 특히 취약한데, 이는 많은 항생제들이 신장을 통해서 배설되고, 그로 인해서 고농도의 항생제에 자주 노출되기 때문이다. 신손상은 사구체뿐만이 아니라 근위 및 원위세뇨관, 집합세관(collecting tubule)에 걸쳐서 나타난다.

과민성 사구체손상은 penicillins을 사용시 나타날 수 있으나, 이러한 부작용은 간질성 신장염에 비하면 비교적 드문 편이다. 모든 penicillins와 많은 수

의 cephalosporins가 이러한 간질성 신장염을 유발시킬 수 있으며, 가장 대표적인 항생제는 methicillin이라 할 수 있다. 일반적으로 과민성 사구체손상은 발열, 호산구증후증, 발진과 함께 하나의 증후군을 형성하며 나타난다. 소변검사에서 백혈구, casts, 단백뇨, 호산구뇨, 혼미경적 혈뇨가 보이며, 비록 BUN과 creatinine이 증가한다 하더라도 초기에 소변량은 정상이다. 일단 항생제투여를 중단하면 신기능은 정상으로 돌아온다. 이러한 부작용이 과연 penicillins이 투여될 때마다 매번 발생하는지는 아직 확실치 않다. Penicillins에 의해서 이러한 부작용이 발생한 환자는 cephalosporins에 의해서도 발생할 수 있다.

간질성 신장염은 rifampin 사용시 나타나는데, 드물게는 minocycline과 ciprofloxacin에서도 발생한다. 최근까지의 보고에 따르면 cephalosporins에서는 드물게 신독성이 보고되고 있다. Aminoglycosides에 의한 신독성은 많이 밝혀져 있으며, 독성의 양상도 streptomycin에서 처럼 경하거나 드문 경우로부터 neomycin처럼 심한 경우에 이르기까지 실제로 매우 다양하다. Tobramycin과 netilmycin도 신독성을 나타낼 수 있으나, amikacin, gentamicin, sisomicin보다는 덜 독성을 보인다. 대개 aminoglycosides를 투여받은 환자 중 5~25%에서 GFR의 감소를 보인다(10). 초기증상은 신장의 세관내 효소와 beta2-microglobulin의 배출이 증가한다. 비펩뇨성 신기능장애와 함께 다뇨증이 나타나고, 혈청내 creatinine치가 증가하면서 creatinine clearance는 감소하게 된다. 소수의 환자에서는 신부전증에 빠져 투석이 필요하기도 하나 대부분의 경우에는 항생제 사용을 중단함과 동시에 신기능이 회복된다.

Amphotericin B는 혈관수축을 유발시켜 신장의 혈류량을 감소시키고, 또한 근위 및 원위세뇨관에 직접적인 독작용을 일으킨다. 장기간 사용시 세뇨관 세포에 칼슘축적이 일어나고, 원위세뇨관 산증이 유발된다. 한편 creatinine clearance가 감소하면서 다뇨증, 산증(acidosis), 저칼륨혈증이 일어난다. Am-

photericin B로 치료하는 대부분의 환자에서 약간의 신독성을 경험하나, 보통은 약제사용 중단과 함께 신기능이 정상으로 회복한다. 그러나 세뇨관내 칼슘 축적은 계속 유지될 수 있다. Amphotericin B의 신독성은 약제를 투여하기 전에 충분한 수분과 나트륨을 공급함으로써 감소시킬 수 있다. 그러나 mannitol 투여로는 신독성을 감소시키지 못한다.

항생제의 결정형성으로 인한 폐쇄성 신병증은 과거에 sulfadiazine을 처음 사용하였을 때 상대적인 불용해(insolubility)로 인해서 발생하였다. 그러나 근년에 에이즈(AIDS)환자에서 toxoplasmosis 치료제로 sulfadiazine을 많이 사용하면서 이러한 부작용이 다시 나타나고 있다. 한편 다른 sulfonamides에서는 좀 더 용해가 잘 되기 때문에 이러한 부작용은 드물지만, 신장에 과민성 혈관염을 일으킬 수 있다. Acyclovir는 신기능이 감소된 환자에서 결정을 형성하여 신기능을 좀 더 악화시키지만, 신부전증은 드물게 일으킨다(11). Doxycycline을 제외한 tetracyclines는 신기능의 손상을 유발시킬 수 있기 때문에 신기능이 저하된 환자에게 투여해서는 안된다.

Vancomycin이 실제로 신독성을 유발하는지 또는 같이 사용한 aminoglycosides 또는 cisplatin에 의한 신독성을 단지 악화시키는 것인지는 아직 확실치 않다(그림 2).

7. 이독성(Ototoxicity)

청력소실 또는 전정기능장애는 항생제사용의 결과로서 나타날 수 있다. Aminoglycosides가 청력소실을 야기시키는 대표적인 약물로서, 그 중 neomycin이 가장 이독성이 강하고, 다음이 kanamycin, amikacin, tobramycin, gentamicin, netilmicin의 순이다. 청력소실은 Corti 기관의 외측 텔세포의 손상으로부터 유발된다. 파괴된 세포는 재생되지 않으며, 손상받은 부위의 청력소실은 영구히 남게 된다. 고용량의 erythromycin은 일시적으로 청력소실을 일으킬 수 있다. Vancomycin도 청력소실을 일으킬 수 있으며, 특히 신부전증 환자나 aminoglycosides를 함께 사용하는 환자에서 잘 나타난다. Teicoplanin으로 인한 이독성 발생빈도는 아직 밝혀져 있지 않지만, vancomycin보다는 훨씬 이독성이 덜한

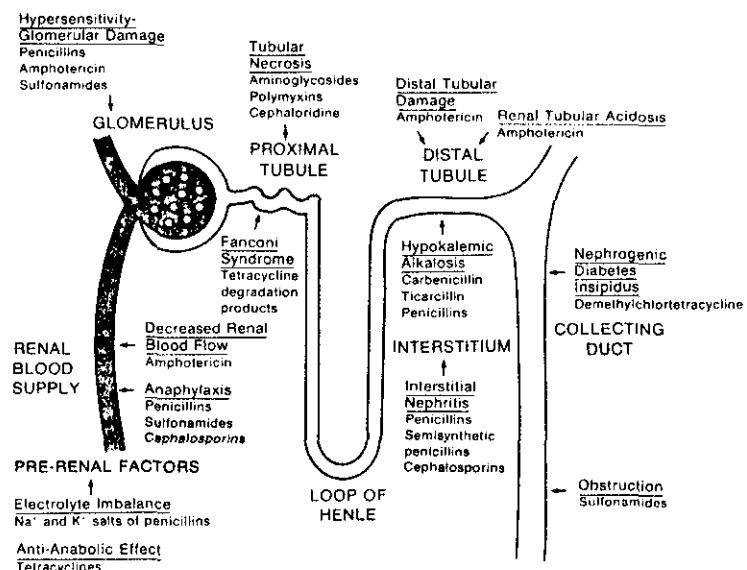


그림 2. 항생제의 신독성 및 자용부위

것으로 여겨진다. 초기에 이명이나 귓속에 충만감을 청력소실이 나타나기 전에 느낄 수 있으며, 청력소실은 단측 또는 양측성으로 나타나고, 반복되는 aminoglycosides 투여로 점차 심해진다.

전정기능장애는 aminoglycosides와 minocycline 사용시 나타난다. Streptomycin, gentamicin, sisomicin은 청력소실보다는 전정기능장애를 일으키는 성향이 더 강하나, 어떠한 aminoglycosides도 신기능저하시k에는 전정기능장애를 일으킬 수 있다. 이러한 부작용의 정확한 발생빈도는 알 수 없지만 일반적으로 5~15%에서 발생하는 것으로 추측한다. 임상적으로 전정기능장애는 환자가 오심, 현훈, 어지럼증, 불안정한 보행을 호소할 때 의심할 수 있으며, 단측성 또는 양측성 손상이 모두 가능하다. Minocycline은 일시적인 전정기능장애를 일으키는데, 정도는 투여용량에 비례하여 여성에게 많이 나타난다.

8. 폐독성(Pulmonary toxicity)

항생제에 의한 폐독성은 흔치 않다. Polymyxins은 에어로졸 투여시 히스타민유리를 유발시키 기관지경련을 일으킨다. Aerosol pentamidine은 기침을 유발시키고, 경우에 따라서는 기관지경련을 일으킨다. Amphotericin B의 에어로졸 사용도 그 약제를 용해하는데 사용한 desoxycholate 때문에 기관지경련을 유발시킨다. Nitrofurantoin은 두가지 형태의 폐독성을 야기시킨다. 규성형은 복용후 2~10일안에 나타나는데 오한, 발열, 기침, 호흡곤란을 호소하며, 이때 호산구증가와 함께 흉부 X선 사진상 폐침윤이 나타난다. 이러한 부작용은 약물복용을 중단시 소실된다. 만성형은 장기간 복용시 나타나는데 호흡곤란과 기침이 서서히 나타난다. 폐하부에 간질성 폐침윤이 나타나고, 폐기능검사에서 restrictive pattern을 보인다. 폐기능은 투여를 중단하더라도 완전히 정상화되지 않는다. 드문 경우이지만 중성구 감소증을 갖고있는 환자에서 amphotericin B를 투여할 때 백혈구수혈이 명용된다면 백혈구에 의한 폐침윤이 나타날 수 있다.

9. 심혈관독성(Cardiovascular toxicity)

항생제로 인한 심혈관독성은 드물지만, 많은 양의 penicillins내 칼륨염이 빠르게 주입되어 고칼륨혈증이 일어나면 부정맥이 나타날 수 있다. 이러한 부정맥은 amphotericin B 사용시에도 흔치는 않지만 발생하며, 특히 신기능이 저하된 환자에서 나타난다. Miconazole은 저혈압과 부정맥을 유발시키고, pentamidine과 대부분의 기생충약들은 저혈압, 부정맥, 족을 일으키며, quinine은 심장내 전도장애를 일으킨다.

10. 대사장애(Metabolic effects)

Carbenicillin은 disodium salt로서 약 5mEq/g sodium을 함유하고 있기 때문에 과량사용시 고나트륨혈증을 일으킬 수 있다. 한편 penicillins를 과량사용시 저칼륨혈증이 보고되기도 하였다. Amphotericin B 또는 aminoglycosides 투여시 저마그네슘혈증이 나타날 수 있고, demethylchlorotetracycline은 신성뇨봉증을 일으키고, 드물지만 amphotericin B도 가역적인 뇌봉증을 일으킨다. Ketoconazole은 부신기능을 저해하여 정상적인 테스토스테론합성을 방해한다. Nalidixic acid는 고혈당을 유발시키고, pentamidine은 저혈당 후에 당뇨병을 초래하기도 한다. 한편 체장염이 nitrofurantoin, pentamidine, trimethoprim-sulfamethoxazole 및 다른 sulfonamides와 연관되어 나타났다.

11. 신경독성(Neurotoxicity)

충추 또는 말초신경계의 독성이 항생제사용과 관련되어 보고되어 왔다. 말초신경병증은 metronidazole, nitrofurans, polymyxins, griseofulvin, cycloserine, 그리고 드물게는 tetracyclines 사용시 나타난다. Polymyxins, aminoglycosides, capreomycin, clindamycin, lincomycin은 근무력증에서와 유사한 가역적인 신경근차단을 유발한다. 일반적으로 독성의 정도는 투여용량에 비례한다. Isoniazid는

파리독신 보조인자를 방해함으로써 말초신경병증을 일으킨다. 이러한 부작용은 거의 대부분 이 약제의 "slow acetylator"인 사람들에서 나타난다. 이는 파리독신을 같이 사용함으로써 예방할 수 있으나, 일단 생기면 파리독신을 복용해도 회복되지 않는다.

중추신경계의 독성은 두통, 신경과민, 홍분, 어지럼증, 초조, 불면증, 탈진, 현훈, 편집증, 우울증, 정신병, 그리고 발작에 이르기까지 매우 다양하다. 모든 항생제는 두통, 신경과민, 불면증을 일으키는 것으로 되어 있다. 발작은 penicillins, imipenem, cycloserine, amantadine, isoniazid, metronidazole, piperazine, quinolones 사용시 나타날 수 있다. Penicillins의 경우 주로 신부전 환자에서 용량을 조정하지 않고 사용시 나타나며, imipenem은 대부분 이미 간질질환을 갖고 있거나 신부전을 갖고 있는 환자에서 나타난다. Quinolones 사용시 발작이 발생하는 경우는 드물다.

12. 안독성(Ophthalmic toxicity)

항생제가 직접적인 안독성을 유발하는 경우는 드물다. 갑작스러운 시력소실이 amantadine과 관계되어 나타날 수 있으며, 이러한 부작용은 가역적이다. Ethambutol은 시신경염을 유발시키며, 만약 약제를 끊지 않으면 설명을 하게 된다. 한편 약제를 끊으면 시력이 정상으로 돌아오지만 보고에 따르면 8개월까지 걸릴 수 있다. 안검사를 통해서 안독성을 예측할 수는 없으며, 시력의 급격한 감소를 호소하면 안독성을 염두에 두고 즉시 약제를 끊어야 한다. 안독성의 정도는 투여용량에 비례한다. 드물게는 isoniazid 또는 chloramphenicol을 장기간 사용시 시신경염이 나타나기도 한다. Chloroquine과 같은 말라리아 치료제는 불가역적인 망막손상을 초래할 수 있고, 특히 총용량이 100g을 초과할 때 나타난다.

13. 약물간의 상호작용(Drug interactions)

많은 항생제는 다른 약물과 병용해서 사용할 때 특이한 상호작용을 나타낸다. 이러한 작용은 다른

표 2. 항생제와 약물간의 상호작용

Interacting Drugs	Adverse Effect
<i>Aminoglycoside antibiotics with :</i>	
Cephaloridine	Nephrotoxicity
Cephalothin and other cephalosporins	Nephrotoxicity
Curariform drugs	Neuromuscular blockade
Digoxin	Possible decreased digoxin effect
Ethacrynic acid	Ototoxicity
Furosemide	Ototoxicity
Methoxyflurane	Nephrotoxicity
Polymyxins	Nephrotoxicity
<i>Aminosalicylic acid(PAS) with :</i>	
Probenecid	Aminosalicylic acid toxicity
<i>Amphotericin B with :</i>	
Curariform drugs	Curare effect
Digitalis	Digitalis toxicity
<i>Cephaloridine with :</i>	
Aminoglycoside antibiotics	Nephrotoxicity
Ethacrynic acid	Nephrotoxicity
Furosemide	Nephrotoxicity
<i>Cephalosporins with :</i>	
Aminoglycoside antibiotics	Nephrotoxicity
<i>Chloramphenicol with :</i>	
Dicoumarol	Excessive anticoagulation
Phenytoin	Phenytoin toxicity
Hypoglycemics, oral	Hypoglycemia
Erythromycin with theophylline	Excess theophylline
<i>Griseofulvin with :</i>	
Anticoagulants, oral	Decreased anticoagulant effect
<i>Isoniazid with :</i>	
Aluminum antacids	Decreased isoniazid effect
Disulfiram	Psychotic episodes, ataxia
Phenytoin	Phenytoin toxicity
<i>Lincomycin with :</i>	
Kaolin-peptic	Decreased lincomycin effect
<i>Metronidazole with :</i>	
Alcohol	Antabuse-like reaction
Disulfiram	Psychosis
Barbiturates	Decreased metronidazole
<i>Macrolactam with :</i>	
anticoagulants	Increased anticoagulant effect
<i>Nalidixic acid with :</i>	
Dicoumarol	Prolonged prothrombin time
<i>Polymyxins with :</i>	
Aminoglycoside antibiotics	Nephrotoxicity
Curariform drugs	Neuromuscular blockade
<i>Rifampin with :</i>	
Anticoagulants, oral	Decreased anticoagulant effect
Contraceptives, oral	Decreased contraceptive effect
Corticosteroids	Decreased corticosteroid effect
Hypoglycemics, oral	Possible decreased effect
Methadone	Methadone withdrawal symptoms
<i>Sulfonamides with :</i>	
Anticoagulants, oral	Anticoagulant effect
Hypoglycemics	Sulfonylurea hypoglycemia
Methotrexate	Leukopenia
<i>Tetracyclines with :</i>	
Antacids, oral	Decreased effect of tetracyclines
Barbiturates	Decreased doxycycline effect
Carbamazepine	Decreased tetracycline effect
Iron, oral	Decreased effect of tetracyclines
Methoxyflurane	Nephrotoxicity

항생제와의 사이에서도 발생할 수 있지만, 다른 질병의 치료를 위해서 사용하는 약제와의 사이에서도 발생할 수 있다. 항생제는 간내 p450 미세소체효소의 생산에 영향을 미칠 수 있으며, 그로 인해 다른 약물의 대사에 변화를 일으킨다. 간이나 신장으로 배설되는 과정에서의 경쟁(competition)은 항생제나 다른 약제의 체내축적을 야기시킬 수 있다. 한편 알부민이나 조직의 결합부위에 있어서의 경쟁(competition)은 어떠한 약제로 하여금 상용량보다 많은 양을 사용도록 할 수 있다(표 2).

참고문헌

1. Idosoe O, Gothe T, Wilcox RR, et al : Nature and extent of penicillin side reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bull WHO 1968 ; 38 : 159
2. Saxon A : Immediate hypersensitivity reaction to beta-lactam antibiotics. Rev Infect Dis 1983 ; 5 (suppl) : 368
3. Shapiro S, Slone D, Siskind V, et al : Drug rash with ampicillin and other penicillins. Lancet 1969 ; 2 : 969
4. Selby CD, Ladusans EJ, Smith PG : Fatal multisystemic toxicity associated with prophylaxis with pyridomethamine and sulfadoxine (Fansidar). Br Med J 1985 ; 290 : 113
5. Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, et al : Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. JAMA 1969 ; 208 : 2045
6. Wilkinson JD, Pollack MM, Costello J : Chloramphenicol toxicity. Hemodynamic and oxygen utilization effects. Pediatr Infect Dis 1985 ; 4 : 69
7. Fekety FR Jr : Gastrointestinal complications of antibiotic therapy. JAMA 1968 ; 203 : 210
8. Connor C : beta-Lactamase inhibitors. Drug Intell Clin Pharm 1985 ; 19 : 475
9. Campoli-Richards DM, Brodgen RN : Sulbactam-ampicillin : A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic use. Drugs 1987 ; 33 : 577
10. Leitman PS, Smith CR : Aminoglycoside nephrotoxicity in humans. J Infect Dis 1983 ; 5(suppl 2) : 284
11. Kenney RE, Kirk LE, Bridgen D : Acyclovir tolerance in humans. Am J Med 1982 ; 73(suppl) : 176