

## 특집 II / 약물의 부작용

# 약물의 부작용

### 서 론

1959년부터 1961년 사이에 독일을 비롯한 전 유럽에서 그때까지 거의 볼 수 없었던 원인 모를 해표상지증(海豹狀肢症; phocomelia)이라는 기형아가 유행병적으로 태어났다. 한 개원의의 주의깊은 관찰과 노력으로 이들 기형아의 어머니들이 임신 1개월을 전후하여 임신구토를 억제하기 위하여 thalidomide 라는 진정수면제를 처방받아 복용한 사실을 밝혀내었다. 이후 철저한 역학조사 끝에 thalidomide가 기형아 출생의 원인임이 밝혀졌다. 그 태어난 수는 독일에 서만도 10,000여명이나 되었으며 현재 생존자만도 전세계적으로 약 10,000여 명이 된다고 추정하고 있다. 이는 20세기 의학사중 최대 비극으로 간주되고 있으며 이 사건은 약물의 부작용에 대한 심각성을 일깨워 준 계기가 되었다. 당시 thalidomide는 효과적인 진정수면제로서 매우 안전한 약으로 알려져 임상에서 널리 쓰였던 것이다.

약물의 부작용은 넓은 의미로는 치료목적에 부합되지 않는 모든 작용을 포함 시키나 일반적으로는 좁은 의미로서 건강을 해치거나 생명에 위협을 가져오는 유해작용(adverse drug reaction)만을 지칭하며 본문에서도 부작용은 유해작용에 국한하고자 한다.

대부분의 약물은 한가지 작용만 갖고 있는 것이 아니기 때문에 경우에 따라서는 치료작용과 넓은 의미의 부작용이 완전히 구분될 수 없을 때가 많으며 사용목적에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 morphine은 진통작용, 지사작용(止瀉作用), 호흡억제작용이 있으므로 수술후 통증 억제를 위해 사용할 경우 진통 작용이 치료작용이고 장운동억제(지사작용)와 호흡억제작용이 부작용이 된다. 그러나 과호흡증(hyperventilation)에 호흡억제를 위해 사용하던중 변비가 나타나거나 감각이 무디어져(통증억제) 뜨거운 물체를 잡아 화상을 입었다면 이들이 부작용이 된다. 그러나 morphine은 장기간 사용할 경우에 약물의존성(drug dependence)이 생기는 약물로서 어떠한 치료 목적으로 사용하던간에



金 景 煥

延世醫大 藥理學教室

약물의존성은 부작용내지는 유해작용이 된다.

약물의 부작용은 의원병(醫原病, iatrogenic disease)의 가장 흔한 원인으로 간주되고 있다. 실제 미국에서는 전체 입원환자의 약 5%가 약물의 부작용때문이라고 하며 내과계 급성질환 환자만 볼 때 약물부작용 환자는 6~15%나 차지하고 있다.

### 약물 부작용의 종류

약물의 부작용은 여러가지 형태로 나타날 수 있어서 급성/만성, 경증/중증, 예측가능/예측불가능, 국소/전신 부작용으로 구분할 수 있다. 그러나 약리학적으로는 대부분 발생기전에 따라 독성반응(toxic reaction), 특이체질성 반응(idiosyncratic reaction) 및 약물 알러지반응(drug allergic reaction)으로 구분하며 그 외 발암반응(carcinogenesis), 기형아 유발반응(teratogenesis) 등으로 구분한다.

#### 1. 독성반응

대부분의 약물은 독성예방을 위해 최대효과를 나타내는 용량보다 낮은 용량을 임상에서 사용한다. 따라서 우리가 사용하고 있는 대부분의 약물은 용량을 증가시킬 경우 모든 사람에게서 독성반응이 나타나며 이는 약물 고유작용의 연장, 즉 약리작용이 강하게 나타나는 것이다. 이러한 독성반응은 부작용의 70~80%를 차지하며 예상 가능하고 또 예방 가능한 것이다. 예를 들어 혈액응고 방지제인 dicumarol은 항상 자연출혈의 위험성을 일으킬 수 있으므로 일반적으로는 프로트롬빈시간(prothrombin time)을 100~150% 증가시킬 정도의 용량을 사용하나 이 경우에도 2~4%에서는 자연출혈을 볼 수 있다. 또한 dicumarol의 출혈작용은 약물상호작용(sulfonamide와의 병용투여), 간경변증(저 알부민혈증), 소화성궤양 등 여러가지 인자로 인해 더 잘 나타날 수 있다.

그 외 이뇨제는 수분 및 전해질 이상을, 인슐린은 저혈당성 속을, 진정수면제는 혼수상태를, 근육이완

제는 호흡마비를 일으키는 것 등이 부작용 중 독성반응에 해당될 수 있다.

독성반응 중에는 약물 자체에 의하지 않고 중간대사산물에 의해 나타나는 경우도 있으며 대표적인 예로 acetaminophen을 들 수 있다. Acetaminophen은 진통목적으로 쓰는 보통 용량에서는 비교적 안전한 약물이나 대량을 사용하면 간괴사를 유발한다. 체내에서 acetaminophen은 반응성이 강한 N-acetyl-benzoquinoneimine으로 대사되며 이 대사 산물의 대부분은 glutathione과 단백질의 -SH기와 결합하여 배설된다. 그러나 소아의 경우 또는 대량의 acetaminophen 복용으로 glutathione이 소진된 경우 대사산물은 제거되지 못하고 간 조직단백과의 결합반응이 증가하여 괴사가 나타나게 된다. 또한 phenobarbital 같이 약물대사를 촉진하는 약물을 같이 투여하면 대사산물이 증가되어 간독성이 많이 나타난다.

약물의 독성반응은 대부분 우발적인 사고로 대량을 투여하는 경우이므로 이는 의사, 제약회사 등이 노력하여 줄일 수 있다. 대표적인 예가 어린이 aspirin(baby aspirin)에 의한 중독으로서 미국에서 5세 이하 어린이 약물중독 중 가장 많고 어린이 사망률의 10%나 차지하였다. 그러나 병 마개를 어린이가 쉽게 열지 못하게 하고 또 병 포장단위 역시 치사량에 미치지 못하는 적은 양을 담게함으로써 어린이의 아스피린 중독이 현저히 감소된 바 있다.

#### 2. 특이체질성 반응

특이체질은 유전적 요인에 의하여 약물 고유의 반응이 비정상적으로 강하게 또는 약하게 나타나는 것을 말하며 그 빈도는 5% 미만이다. 특이체질성 반응은 극히 적은 환자에서 나타나고 또 해당 약물에 노출되지 않고는 특이체질성 반응이 나타나지 않으므로 대부분 예측하기는 불가능하다. 그러나 최근 특이체질성 반응을 일으키는 유전인자에 대한 관심이 증가하면서 환자의 가족력을 조사하는 것이 유전적 요인을 알 수 있을뿐 아니라 다른 가족의 특이체

질 가능성을 확인할 수 있는 중요한 단서가 되고 있다.

일반적으로 약물 투여시 단순히 예측하지 않던 강한 또는 약한 약물반응이 나타나는 것을 모두 특이체질로 인정하기 쉬우나 유전적인 결함이 밝혀지기 전에는 특이체질로 간주하는 것은 잘못이다. 드물긴 하지만 피하주사, 근육주사 또는 국소마취제의 침윤 주사시 급작스럽고 강한 약물반응이 나타나는 경우를 특이체질 또는 과민성 반응으로 오인하기도 하나 이 경우 많은 예는 주사시 약물이 정맥내로 주사되어 나타난 것으로 보고된 바 있다.

대표적인 특이체질 반응의 예로는 혈장내 비정형 cholinesterase가 많아서 succinylcholine 주사시 대사가 잘 되지 않아 장시간 무호흡이 계속되는 경우, 아세틸전이효소(N-acetyltransferase)의 결핍이 있는 환자에서 isoniazid를 사용하면 다발성 신경염이 잘 생기는 경우, 적혈구막의 glucose-6-phosphate dehydrogenase 결핍으로 sulfonamide나 aspirin 복용시 용혈성 빈혈이 나타나는 경우 등을 들 수 있다.

### 3. 약물 알러지

약물 알러지는 약물에 의해 항원-항체 반응에 의하여 나타나는 과민성반응으로 특이체질과는 구별하여야 한다. 약물 알러지는 해당약물 또는 구조가 비슷한 약물에 노출된 경력이 있어야 하며 반응의 정도는 투여용량과 무관한 경우가 많고 나타나는 반응 역시 약물 고유의 작용이 아니라 면역반응에 의한 다. 약물의 노출 경력은 직접 노출 경력은 없더라도 항생제를 주사받은 젖소에서搾 우유를 마시거나, 사료에 항생제를 섞어 기른 축산물 또는 생선 등을 먹는 경우 등 간접 노출되는 경우도 있다. 약물 자체는 insulin이나 펩타이드 제제를 제외하고 대부분 분자량 100~200 정도이므로 유리(free)상태에서는 항원이 되지 못한다. 그러나 혈액내에서 albumin 같은 단백질과 결합하게 되면 약물은 haptens로 작용하여 면역반응을 일으킬 수 있다.

약물 알러지는 부작용의 6~10%를 차지하며 이를 완전히 예방할 수는 없으나 과거력에 약물 알러지가 있는지를 조사하는 것이 중요하다. 기관지 천식 등 다른 알러지 질환이 있는 환자에서 약물 알러지가 더 잘 나타날 수 있다고 한다. 또 필요시 피부반응 등 알러지 검사를 하는 것이 좋으나 절대적이지 아니며 드물기는 하나 피부반응만으로도 심한 아나필락시 반응이 보고된 바도 있다.

투여 경로로 볼 때 약물 알러지의 발생빈도는 경구투여시 가장 낮고 국소도포시 가장 높다고 한다.

### 4. 발암성

방사능 동위원소, nitrosamine, polycyclic hydrocarbon 등 많은 화합물과 공해물질들이 발암성을 지니고 있다. DNA구조를 변화시킬 수 있는 물질은 모두 암을 유발시킬 수 있다. 따라서 대부분 항암제가 DNA구조에 영향을 주므로 암을 치료하는 동시에 암을 유발할 수 있고 실제 항암제를 투여받은 환자가 4년내에 새로운 암에 걸릴 확률이 정상인보다 20~30배나 많다고 보고되어 있다.

근래에는 혈압하강제로 쓰이던 reserpine이 유방암과 관계가 있으며, diethylstilbestrol과 자궁암과 관련 있음이 보고된 바 있다.

### 5. 기형아 유발작용

많은 임신부가 임신중 알게 혹은 모르게 약물을 복용하고 있다. 외국의 경우 보고자에 따라 35~90%의 임신부가 영양보충제 이외의 약물을 복용한다는 보고들이 있다. 우리나라에서는 거의 제한없이 약물을 구할 수 있기 때문에 자신의 임신 사실을 잘 모르는 임신 초기에는 약물에 무방비 상태라 해도 과언이 아니다. 또한 한약류는 임신에 무해하다는 그릇된 인식으로 많은 임신부가 약물에 실질적으로 노출되고 있다.

Thalidomide 비극 이후 임신중에는 가능한한 약물을 쓰지 말도록 권장되고 있으며 1979년 미국의

식품의약국(FDA)은 임신중 태아에 대한 위험성에 따라 약물을 다섯 종류로 분류하고 있다.

약물을 직접 환자에게 처방하는 의사로서는 기형아 유발작용이 없다고 확신되지 않는 약물은 사용하지 않는 것이 좋다.

**맺 는 말**

새로운 약물이 합성 개발되어 임상에 쓰이게 될 때까지는 동물실험 및 임상시험을 거치면서 철저한 평가를 하게 되며 이때 소요되는 기간은 3~12년 정도이다. 이 기간중 평가의 중요한 요소는 안전성, 효과 및 질(quality)의 세가지이며 그 중 안전성에 가장 중점을 두고 있다. 오랜기간 동안의 검정평가 기간중 심각한 독성이나 유해작용을 가진 화합물은 제외되므로 실제 합성 후 임상에 쓰이는 물질은 5,000~10,000개 중 하나에 불과하다. 철저한 동물 시험과 임상시험을 거치더라도 부작용의 빈도가 0.1% 미만인 경우는 찾지 못하는 수가 있으며 이 경우 시판후 조사과정을 거치는 동안 발견되고 심각성이 인정되면 임상 사용을 중단시키게 된다.

근래 심각한 부작용으로 세계 각국에서 사용이 중단된 대표적인 약물을 보면 aminopyrine 등 pyrine 계 해열진통제(무과립성 백혈증 유발), phenacetin(콩팥유두 괴사 유발), 항생제 chloramphenicol(재생불량성 빈혈 유발), 진정수면제인 triazolam (HALCION, 흥분성 반응 및 급성 정신병 증세 유발), zomepriac(ZOMAX, 심각한 알러지 및 아나필락시 현상 유발) 등을 들 수 있으나 일부 약품은 현재에도 국내에서 사용되고 있는 형편이다. Indomethacin 서방정(徐放錠)제제로 시판된 OSMOSIN이라는 약물은 제형에 함유된 indomethacin 이외의 물질이 소장으로 바로 이행되어 소장궤양 및 천공이 발생되어 시판이 금지되기도 하였다.

특히 최근에 많이 개발된 비스테로이드성 항염증 약물(아스피린계 약물)은 시판 후 심각한 부작용 때문에 사용금지되는 약물이 많으며 그 수는 전체 시

판금지 품목의 50% 정도나 되며, 그 다음으로는 중추신경계 약물로 보고되어 있다. 그러므로 비스테로이드성 항염증 약물이나 중추신경 약물을 선택시 장기간 안전성이 확립된 약물을 선택하는 것이 좋다.

미국에서는 1960년~1982년의 22년간 350종의 신약이 허가되었으며 이 중 8개 약품이 사용중 부작용 발생 보고로 시판 금지되어 다른 나라에 비해 안전성 평가에 철저함을 보여주고 있다.

우리나라에서도 이와 같이 철저한 제도가 필요하나, 우선은 사용하는 의사가 각 약물이 일으킬 수 있는 부작용과 독작용을 알고 사용하여 만일의 사태에 대비할 수 있도록 하는 것이 중요하다.

또한 부작용은 인종에 따라 달리 나타날 수 있으므로 우리나라에서 일어난 부작용을 사용한 의사가 의약품 부작용 정보센터 등에 보고하여 이들 정보를 모든 의사가 공유하여 대비할 수 있도록 노력하여야 할 것이다.

**참 고 문 헌**

1. Benet LZ, Sheiner LB : Pharmacokinetics. In Gilman AG et al eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York Pergamon Press, 1990 ; 3-32
2. D'Arcy PF : Pharmaceutical toxicology, In Ballantyne et al eds. General & Applied Toxicology. Stockton Press, 1993 ; 1159-1170
3. Karch FE, Lasagna L : Adverse drug reactions : a critical review. JAMA, 1975 ; 234 : 1236-1241
4. Laurence DR, Bennett PN : Clinical Pharmacology, 5th ed. Churchill Livingstone, 1980 ; 170-190
5. Laurence DR, Black JW : The thalidomide disaster. In The Medicine You Take : Benefits and risks of modern drugs. London Croom Helm Ltd, 1978 ; 138-143
6. Levine RR : Pharmacology : Drug Actions and Reactions. 4th eds. Boston Little, Brown and Co, 1990 ; 323-368

7. Melmon KL, Morrelli HF : Clinical pharmacology : Basic Principles in Therapeutics. 2nd ed. New York Macmillan Publ. Co, 1978 ; 982-1007
8. Myers HM, Yagiela JA : Pharmacotherapeutics : the clinical use of drugs. In Neidle EA et al eds. Pharmacology and Therapeutics. London CV Mosby, 1980 ; 61-90
9. Nebert DW, Weber WW : Pharmacogenetics and drug idiosyncrasy. In Pratt WB, Taylor P. eds. Principles of Pharmacology. 3rd ed. New York Churchill Livingstone, 1990 ; 469-532

「광주지방의 목장승」



朴祥允 회원作(서울 영등포구 여의도동 44-14 박상윤 안과의원)