

Common Comorbidities of Chronic Pain Patients, Depression & Insomnia

가천의대 정신건강의학과

강 승 걸

Learning Objectives

1. 만성 통증 환자에서 우울증
2. 만성 통증 환자에서 불면증
3. 만성통증환자에서 우울증의 치료
4. 만성통증환자에서 불면증의 치료

도입

만성 통증환자에서 불면과 우울은 흔하며 불면과 우울이 통증의 악화를 다시 유발하는 악순환의 고리가 형성되는 경우가 흔하다.

불면증의 증상은 입면장애, 수면유지장애, 조기각성장애, 비회복적 수면 등의 양상을 보이고

우울증의 증상은 의욕저하, 에너지 감소, 슬픔, 비관적 생각, 자살사고, 집중력저하, 판단력저하, 수면장애, 식욕 변화 등을 보인다.

만성 통증환자의 치료를 촉진하고 삶의 질을 높이기 위해 정신과적 문제인 우울과 불면에 대해 적절히 판단하고 관리해야 한다

만성통증 환자에서 불면

- 불면증은 만성 통증환자에서 흔히 보고됨
약 88%의 만성통증 환자가 불면증상 (Smith et al., 2000)
절반 이상의 만성 back pain환자가 중등도 이상의 불면증 보고 (Tang et al., 2007)
통증 환자의 수면다원검사에서 수면연속성의 저하 보고 (Bjurstrom and Irwin, 2016)
- 통상, 불면증의 만성화를 가져오는 것
Hyperarousal: 주간 야간의 과도한 각성으로 입면과 수면유지에 방해

Conditioning: 불면 → 침실-불면의 조건화 → 침실에 대한 불안 → 불면

Poor sleep hygiene: 불면 → 피로, 졸음 → 낮잠, 오래 눕기 → 야간 수면 악화

불면장애 Insomnia disorder 진단기준

미국 정신과학회에서 개정한 DSM 5의 진단기준

- A. 수면양이나 질의 불만족 뚜렷
 1. 입면장애
 2. 수면유지장애
 3. 조기기상
- B. 임상적 고통과 장애유발 한다
- C. 최소 주3회 이상 발생
- D. 3달 이상 지속
- E. 수면기회가 충분해도 발생함
- F. 약물의 생물학적 효과가 아님
- G. 동반 정신질환, 내과상태가 수면문제 설명하지 못함

만성 통증 환자에서 우울과 우울증에서 통증

- 미국 성인 중 우울증 유병률 8% (CDC, 2007-2010)
- 만성 통증 환자의 32%가 주요우울장애, 추가 36%는 우울증상 (Sagheer et al., 2013)
- 우울증 환자들의 60%가 통증을 호소 (Agüera-Ortiz et al., 2011)
- 우울증 있는 사람들
통증 부위가 더 많고 통증의 기간이 더 길고 더 많은 통증관련 약물을 사용 (Gerrits et al., 2012)
우울증이 통증강도, 일상생활 기능저하, 통증발생 빈도에 영향 (Avluk et al., 2014; Von Korff et al., 1996)

우울증 관련 인지적 오류와 통증환자 정신병리

- 우울증의 인지적 오류를 가지는 사람은 손상과 통증, 미래에 대해 부정적 생각을 가지고 긴 회복기간 (Wesley et al., 2000)
- 손상과 통증의 부정적 측면에만 집중, 다른 삶의 영역으로 과도한 일반화, 부정적 상황에 대해 과한 책임감 (Lefebvre, 1981)
- 만성 통증환자에서 정신병리 (Dersh et al., 2002 & 2007)
빈도가 높고 39%는 통증 이전부터 존재
- 만성통증은 우울증상의 강한 예측인자 > 우울증상이 만성 통증의 예측인자 (Hilderink et al., 2012)
- 통증환자에서 우울증상
아동기 낮은 사회경제적 상태와 어머니 우울증 (Goosby 2013)

주요우울장애(Major Depressive Disorder) 진단기준

미국정신과학회에서 개정한 DSM-5 진단기준

- A. 5가지 이상 2주 연속, 적어도 하나는 (1) 우울기분 or (2) 흥미/즐거움상실
- 1. 하루 중 대부분 그리고 거의 매일 지속되는 우울 기분
 - 2. 거의 매일, 하루 중 대부분, 흥미나 즐거움이 뚜렷하게 저하됨.
 - 3. 의미 있는 체중의 감소나 증가, 거의 매일 나타나는 식욕의 감소나 증가
 - 4. 거의 매일 나타나는 불면이나 과다수면
 - 5. 거의 매일 나타나는 정신운동 초조나 지연
 - 6. 거의 매일 나타나는 피로나 활력의 상실
 - 7. 거의 매일 무가치감 또는 과도하거나 부적절한 죄책감
 - 8. 거의 매일 나타나는 사고력이나 집중력의 감소 또는 우유부단함
 - 9. 반복적인 죽음에 대한 생각(단지 죽음에 대한 두려움이 아닌), 자살 사고

우울과 통증의 신경생리학적 관계

- 통증은 정신신체현상: 신체적 신호 + 해석 (주의, 인지, 정서, 사회적 요소가 관여)

- 신체적/정신적 고통 관련된 뇌영역이 overlap Anterior insula, prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, & thalamus (Meerwijk et al., 2013)
- Amygdala and hippocampus (Giesecke et al., 2005)
- 우울증, 통증과 공히 연관된 신경전달물질 Serotonin, norepinephrine, glutamate, and GABA (Goesline et al., 2013)
- Role of neuroinflammation (Panagiotis et al., 2017)
만성 통증에서 neuroinflammation은 sensory neuron의 damage의 결과
우울증: 염증과정 → CNS 면역반응 변화 → 우울증

불면증의 치료 - 원인에 따라 다르다

- 통증이 원인인 경우: 통증의 완화가 필요
- 원인이 정신질환: 정신질환(예: 우울증)에 대한 치료 동시에 필요
- 특정수면장애 (예: 수면무호흡증) 의심 시 수면다원검사 고려
불면증 외의 다른 수면장애가 진단 → 그에 대한 치료도 동시에
- 특별한 다른 원인이 없는 일차성 불면증 잘못된 수면습관 (O), 수면과 불면에 대한 왜곡된 인지양상 (O)
이 경우에는 인지행동치료가 주된 치료
- 임상에서는 여러 원인이 복합된 불면증이 흔함 → 개별화된 치료적 접근이 필요

불면과 수면 양상 파악

- 불면증의 약물치료에 앞서 불면증상의 원인평가를 위한 환자/가족 병력청취 수면력조사
불면 양상, 수면스케줄, 교대근무여부, 수면환경 등 수면설문지
불면증척도, 수면질평가, 우울/불안 평가
수면무호흡증/하지불안증/렘수면행동장애 평가
1~2주간의 수면일기를 작성
수면각성리듬과 수면습관을 파악하고 교정하기 위해

불면의 약물치료

- 임상에서 흔히 사용되는 수면제 또는 수면제 대용 약물 종류
Benzodiazepine
Nonbenzodiazepine (Z drug)
Prolonged release melatonin (circadin)
Sedating antidepressants
TCA (통증에도 효과), mirtazapine, trazodone

Sedating antipsychotics
Anticonvulsants (통증에도 효과)
Gabapentin, pregabalin

Anticonvulsants for sleep

- Gabapentin과 pregabalin: 구조적으로 GABA와 유사
- Alpha2-delta subunit of N-type voltage-gated calcium channels에 작용, glutamate와 norepi-

Medications used for insomnia in Korea (1)

Medication	Indication	Dosage for insomnia (mg)	TMAX (h)	T1/2(h)	Frequent side effects
Benzodiazepine receptor agonists (Non-benzodiazepine)					
Zolpidem	Insomnia	5 (age>65 yrs) 5-10 (age<65 yrs)	1.6	2.5	의존, 내성, 주간졸음, antero- grade amnesia, 수면 관련 이상 행동
Zolpidem extended release	Insomnia	6.25 or 12.5	1.5	2.8	
Eszopiclone	Insomnia	1-3 1-2 (age>65 yrs)	1	6	
Benzodiazepine receptor agonists (Benzodiazepine)					
Lorazepam	Anxiety	0.5-2	0.7-1	10-20	의존, 내성, 주간졸음, 운동실조, anterograde amnesia, 수면관 련 이상행동, 호흡억제
Clonazepam	Anxiety, seizure, panic	0.25-1	1-2.5	20-40	
Triazolam	Insomnia	0.125-0.25	1-2	2-6	
Flurazepam(달마돔)	Insomnia	15-30	1.5-4.5	48-120	
Etizolam	Insomnia, anxiety, 공황발작	0.5-1.5(age>65yrs) 0.5-3 (age<65 yrs)	0.5-2	6.2	

Medications used for insomnia in Korea (2)

Medication	Indication	Dosage for Insomnia (mg)	TMAX(h)	T1/2 (h)	Frequent side effects
Melatonin prolonged release	Insomnia (maintenance)	2	0.75	3.5-4	주간졸음
Sedating antidepressants					
Doxepin	Insomnia, depression	3-6	1.5-6	10-50	주간졸음, 두통
Trazodone	Depression	25-100	1-2	5-9	주간졸음, 기립성저혈압, 지속발기증 (1/6000)
Mirtazapine	Depression	7.5-30	0.25-2	20-40	주간졸음, 식욕증가, 구갈
Amitriptyline	Depression	10-50	10-50	10-50	주간졸음, 구갈, 변비
Sedating antipsychotics					
Quetiapine	Schizophrenia, bipolar disorder	25-200	1-2	7	주간졸음, 식욕증가, 기립성저혈압, 어지러움, 구갈, 추체외로계증상
Olanzapine	Schizophrenia, bipolar disorder	2.5-20	4-6	20-54	

nephrine의 유리를 감소

- 두 약 모두 seizure와 신경병성 통증에 FDA 승인
- 승인받은 indication인 통증이나 부분경련(partial seizure)이 있는 환자의 불면증에서 고려될 수 있다
- 불면증, 하지불안증후군, 주기적사지운동장애, 양극 성장장애에 효과
- 두가지 약제 모두 일차성 불면증에 대해서는 위약과 비교한 통제된 연구에서 효과 입증 x
- 하지불안증이나 주기적사지운동장애가 있는 불면증에서 유용하게 사용될 수 있다 (급여x)

Opioid

장기간 사용은 권장되지 않음: 의존성 등 문제
주간졸음, 낮잠의 증가
수면의 질을 악화, 수면무호흡증 심화

Psychosocial intervention for insomnia

- Cognitive behavior therapy for insomnia (CBT-I)
Sleep hygiene education
낮잠 피하기, 규칙적인 기상시각, 카페인/음주/흡연 자제
Stimulus control: 잠이 오면 침대로 가기
Sleep restriction: 실제 자는 시간보다 더 오래 눕지 않기
Relaxation: 이완요법, 호흡훈련, 근육이완훈련
Cognitive therapy: 불면, 잠에 대한 왜곡된 사고 교정

CBT-PI (CBT for insomnia and pain)

- 6 회기 90분씩 (Pigeon et al., 2012; Castel et al., 2012)
- CBT-P
Pain education, physical activation, goal setting, relaxation
activity pacing, guided imagery, cognitive restructuring
- CBT-PI
CBT-P +
Sleep hygiene education, daily sleep monitoring
stimulus control, sleep restriction

CBT-I, CBT-P 보다 불면증 개선에 효과적 (Pigeon et al., 2012; Vitiello et al., 2013)

Self directed approaches (PPM) for depression

- Natural lighting
- Increasing activity levels
- Physical exercise (aerobic exercise)
- Avoid chemical depressants such as alcohol
- Wellness toolbox (행복감을 줄 수 있는 활동리스트)
Hobby
Positive people to talk with
Favorite movies, books, or shows
Resources for emergencies
Guided imagery

우울증의 약물치료

- 항우울제
SSRI: escitalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine
SNRI: duloxetine, milnacipran, venlafaxine, desvenlafaxine
TCA: amitriptyline, imipramine, clomipramine
Mirtazapine, bupropion, vortioxetine, agomelatine, trazodone
항우울 효과는 2-4주 이상 지나야 나타나나 통증에 대한 효과는 이보다 빠르게 나타남

SSRI for depression with pain

- Fluoxetine
Low back pain과 whiplash-associated cervical pain 완화 (Schreiber et al., 2001)
Improve the overall quality of chronic pain (Ciarabella et al., 2000)
- Citalopram
Moderate analgesic effect in patients with pain (Aragona et al., 2005)
- Fluvoxamine
Control of central post-stroke pain (Shimodono et al., 2002)

- Sertraline
Improvement in men with chronic pelvic pain syndrome (Lee et al., 2005)

SNRI for depression with pain

- Duloxetine
Effect on Neuropathic pain such as diabetic neuropathy and chronic musculoskeletal pain (Hossain et al., 2016; Smith et al., 2012)
Also indicated in fibromyalgia & osteoarthritis
- Venlafaxine
Effect on the modulation of spinal nociceptive transmission
Change in balance between descending inhibition and descending facilitation (Lelic et al., 2016)
- Milnacipran
Fibromyalgia

Other antidepressants

- TCA
Cancer pain, fibromyalgia, central neuropathic pain, and peripheral neuropathic pain에 효과 (Magni et al., 1987; Kreisberg, 1988; Godfrey 1996; Panerai et al., 1990; Liu et al., 2014)
- Mirtazapine Increase the pain tolerance in healthy people (Arnold et al., 2008)
- Trazodone
Efficacious to amitriptyline to cancer pain and fibromyalgia (Ventafridda et al., 1987; Calandre et al., 2011)

우울증의 비약물학적 치료

- 정신치료
Brain activation is more related to the intensity of expected pain than to the real intensity of the noxious stimuli (Torta et al., 2010)
Cognitive behavioral therapy
Benefit for depression and chronic pain (Karlin et al., 2012; Gould et al., 2012)
공통적 Techniques: learning to pace activities, reinforcement of adaptive responses, reframing cognitive responses, learning coping, and problem-solving skills, and relaxation techniques (Williams et al., 2012; Butler et al., 2006)
Acceptance and commitment therapy
Kerns et al., 2011; McCracken et al., 1998
- Acupuncture: adjunctive approach (MacPherson et al., 2017)
- Hypnotherapy, physical exercise, relaxation techniques 도움될 수도
Elkims et al., 2007; Brosse et al., 2002

요약

- 만성통증환자에서 우울, 불면이 흔하며 반대로 우울, 불면 환자에서 통증도 흔하다.
- 우울증, 통증은 공통적인 뇌영역과 신경전달물질과 연관된다.
- 통증환자에서 불면증의 치료는 원인에 따라 다르며 환자마다 개별화된 치료 접근이 필요하다.
- 임상에서 다양한 수면제와 대용 약물이 사용되며 불면증에 대한 인지행동치료가 근본적인 해결책이다.
- 항우울제 등의 정신건강의학과 약물들이 우울증과 통증에 공히 효과를 보인다.

Drug Induced Hepatic & Renal Problems

순천향의대 신장내과

박삼엘

Learning Objectives

1. 신장 기능을 해석 시, Serum creatinine을 이용한 평가 방법의 한계를 인식합니다.
2. NSAIDs 투여 시 급성 신손상(acute kidney injury)의 위험성을 고려합니다.
3. 모든 약제는 신장 및 간 손상을 유발할 수 있음을 인지합니다.
4. 이러한 신 손상 기전은 약물 투여량과 관련 없는 면역반응(idiosyncratic reaction)의 경우도 많기 때문에, 약물 투여 과거력을 집요하게 확인해야 합니다.
5. 다른 약제들의 병용 투여로 인해 예기치 못한 부작용이 발생할 수 있음을 항상 인지합니다.

1. Drug-induced kidney injury

(1) Introduction - definition of acute kidney injury (AKI)

Drug-induced kidney injury는 약물 투여로 인해 새로 발생하는 신손상(kidney injury)을 말합니다. 일반적으로 acute kidney injury (AKI)의 definition와 staging은 KDIGO의 acute kidney injury guideline을 따르게 됩니다.

- 1) Increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours; or
- 2) Increase in serum creatinine ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or
- 3) urine volume < 0.5 ml/kg/h for 6 hours

중환자 혹은 입원중인 환자의 경우 소변량(urine volume)을 확인할 수 있지만, 외래 진료에서 이를 정확히 평가하기가 어렵습니다. 때문에, 보통 serum creatinine 수치로 신기능(renal function)을 평가하게 됩니다. 하지만 위에 설명드린 AKI의 정의는 48시간 이내 (48시간 이내 0.3mg/dL 이상의 상승) 혹은 1주일(1주일 이내 1.5배 이상)이라는 시간이 정해져 있습니다. 일반적인 외래 상황에서의 추적 관찰 주기와는 큰 차이가 있습니다.

AKI 진단 기준이 이렇게 만들어진 이유는, 특히 stage 1에서 48시간 이내 0.3 mg/dL 이상의 상승이라는 정의가 존재하는 이유는, 가능한 AKI를 조기에 발견하여 원인으로 추정되는 위험 인자를 제거 혹은 교정해주기 위함입니다. AKI에는 특별한 치료가 없고, 원인을 빠르게 교정하여 추가적인 신장 손상(renal insult)을 주지 않는 것이 중요하기 때문입니다. 이 진단 기준은 외래에서 활용하기에는 제한점이 굉장히 많습니다. 특히 외래에서 2~3개월

Table 2 | Staging of AKI

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5-1.9 times baseline OR ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) increase	< 0.5 ml/kg/h for 6-12 hours
2	2.0-2.9 times baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients < 18 years, decrease in eGFR to < 35 ml/min per 1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

< Kidney International Supplements (2012) 2, 1-138 >

씩 f/u 되는 경우 어느 정도의 creatinine 상승이 유의미한 상승인지 아직 연구가 부족한 상황입니다.

실제 임상에서 마주치는 경우는 다음과 같습니다

58세 여자 환자, 15년의 DM, HTN 과거력 (+), ARB 제제 (valsartan 160mg), lasix 0.5T 복용 중. 3개월 전 본원 내분비내과 lab상 creatinine 0.9 mg/dL, eGFR (CKD-EPI equation) 71 ml/min per 1.73 m².

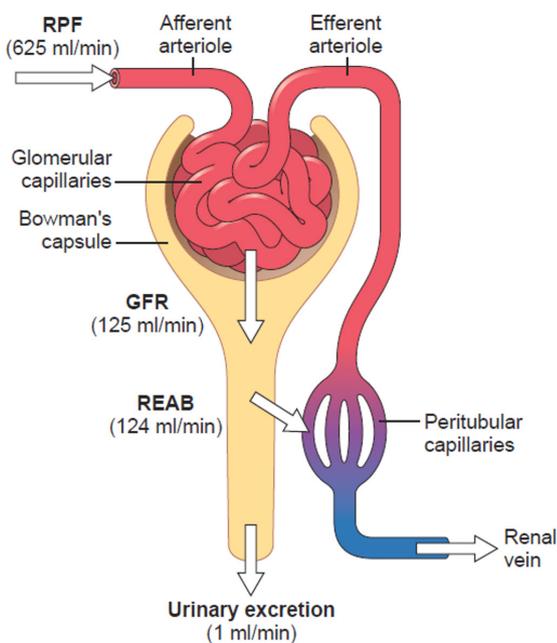
OA로 인한 무릎 통증이 있어 celecoxib 200 mg bid로 복용하던 중, general weakness 발생하여 응급실 내원.

응급실 lab 상 creatinine 2.58 mg/dL, potassium 6.6 mEq/L

이 환자는 전형적인 AKI case입니다. 또한 NSAIDs 투여로 인한 AKI입니다. 같은 내과라고 하더라도 기저 신장 기능이 괜찮은 환자에서 NSAIDs 투여 후 AKI 발생하는 경우에 대해 당황해 하시는 경우가 많습니다. 이 초록에서 신장 기능을 평가하고, 약제 투여시 고려해야 하는 것에 대해 알아보도록 하겠습니다.

(2) What is glomerular filtration rate?

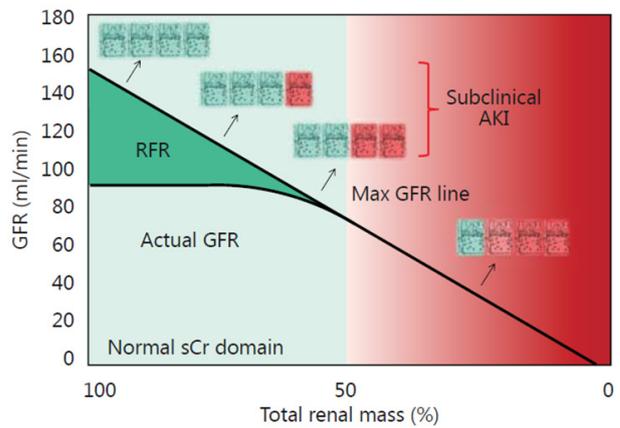
우선 신기능이란 무엇인지에 대해 이야기 하겠습니다. 신장은 여러 일들을 합니다. 가장 대표적인 것은, 여러 물질들을 걸러주는(filtration) 능력이겠지요. 구조적으로는



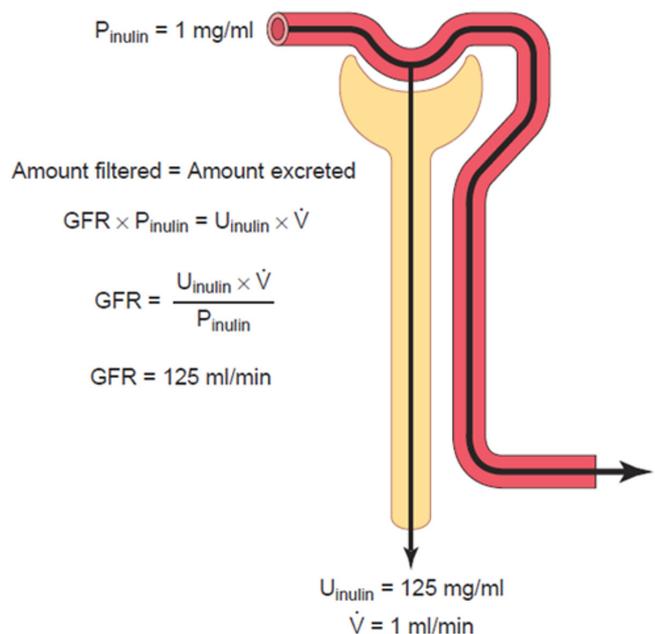
< Guyton and Hall, 13th >

사구체에서 일어나기 때문에, glomerular filtration rate (GFR)이라고 합니다. GFR을 측정하는 방법과, 왜 creatinine을 통해 신기능을 평가하는지 알아보도록 하겠습니다.

Glomerular filtration rate은 말 그대로, glomerulus (사구체)에서 filtration (여과)되는 rate를 말합니다. 때문에 GFR을 구하기 위해서는, 각 사구체에서 일어나는 사구체여과율(single nephron GFR)을 다 합해야 합니다. 하나의 신장은 약 100만개의 사구체로 이루어져있다고 알려져 있어, 실제로는 불가능 합니다. 대신 소변으로 나오는 양인 clearance를 GFR의 surrogate marker로 측정하기 시작하였고, 대표적으로 inulin clearance가 있습



< Nephron Clin Pract 2014;127:94 >



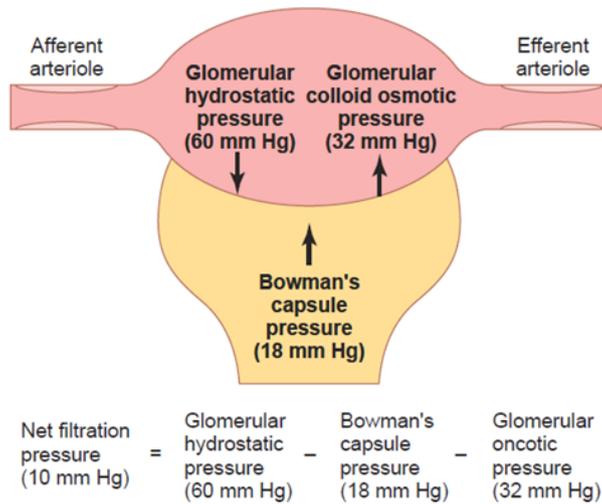
니다. 최근에는 iohalamate (¹²⁵I), ^{99m}Tc-DTPA 등과 같은 방사선 동위원소를 이용하여 GFR을 직접 측정하고 이를 measured GFR (mGFR)이라고 합니다. 보통 우리가 사용하는 eGFR은 estimated GFR을 말하며, CKD-EPI 식이라는 공식을 통해 추정된 식입니다. 이처럼 Serum creatinine과 이를 통해 구한 eGFR은 사실상 신기능 (GFR)의 surrogate marker일 뿐입니다.

(3) Normal eGFR = normal renal function?

Case의 환자로 넘어와 살펴보면, 이 환자의 creatinine level과 eGFR은 정상으로 보입니다. 하지만, 위에서 설명했듯이 creatinine은 GFR을 정확히 나타내주지 못합

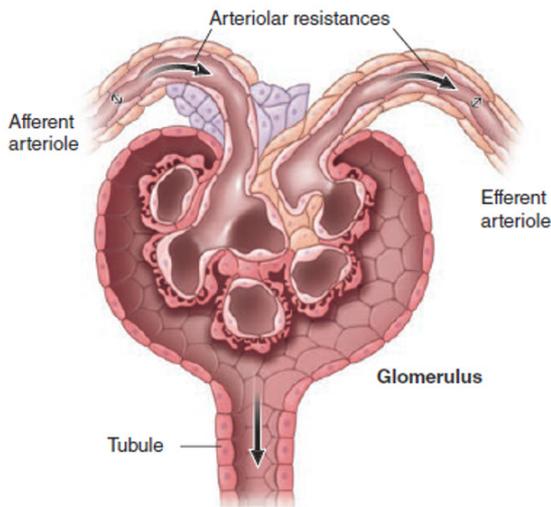
니다. 또한 추가적으로 고려해야 할 것이 있습니다. 실제 기능을 하고 있는 glomerulus의 개수입니다. 위에서 GFR이라는 것은 single nephron 하나하나의 GFR을 모두 합친 것이라 하였습니다.

보통 nephron 수가 50~60프로 정도로 감소하지 않는 이상 (즉, kidney fibrosis/tubular atrophy - 줄여서 IF/TA 라고 합니다 - 가 40~50%로 심해지지 않는 이상), creatinine level이 증가하지 않는다고 생각합니다. 이 환자의 경우 기저 신기능이 creatinine 0.9 mg/dL, eGFR 71 ml/min per 1.73 m²로 정상으로 생각되나, 15년의 HTN, DM의 과거력, 그리고 나이가 이미 58세인 점 등을 미루어, 이미 40~50프로 가까운 kidney fibrosis가 진행



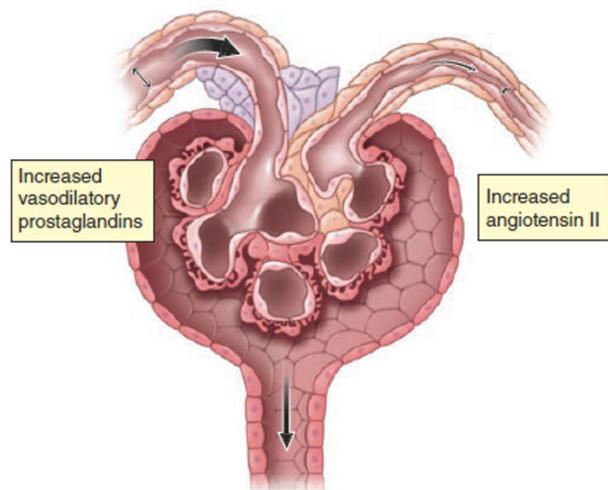
< Guyton and Hall, 13th >

Normal perfusion pressure



A Normal GFR

Decreased perfusion pressure



B Normal GFR maintained

되었을 가능성이 있습니다. 그렇기 때문에 쉽게 AKI가 잘 오리라 생각이 됩니다. 이러한 상태는, 일반적인 laboratory test로 알기가 어렵습니다. 또한, creatinine이 오르지 않았지만, 신장 손이 존재하는 경우(subclinical AKI)에 대해 최근 많은 관심을 기울이고 있습니다.

(4) The effect of other drugs

GFR을 유지하는 힘은, glomerulus로 들어오는 afferent arteriole과 나가는 efferent arteriole 사이에 발생하는 pressure gradient입니다. 이를 net filtration pressure라고 합니다. normal glomerular perfusion을 유지하기 어려울 때, afferent arteriole은 prostaglandin에 의해 vasodilation이, efferent arteriole은 angiotensin II에 의해 vasoconstriction이 됩니다.

NSAIDs는 대표적인 신독성 약물입니다. NSAIDs는 prostaglandin 합성을 억제하여 afferent arteriole를 vasoconstriction 시킵니다. ARB/ACEI와 같은 약물들은 angiotensin II를 억제하고, efferent arteriole를 vasodilatation 시킵니다. 이러한 작용은 신장의 autoregulation을 방해하고, GFR이 감소하게 됩니다. 그렇기 때문에, NSAIDs와 ARB/ACEI 병용 투여는 AKI가 잘 발생하게 됩니다.

Case의 환자는 ARB 제제를 같이 복용 중입니다. 때문에 NSAIDs를 투여 시, AKI 위험성이 증가합니다. 이 외에, 단백뇨가 많았던지, serum albumin level이 낮았던지, DM 등은 모두 위험 인자입니다. 때문에 신장 기능이 정상이라 하더라도, 이러한 동반 질환 여부를 확인하여평

가하는 것이 중요합니다.

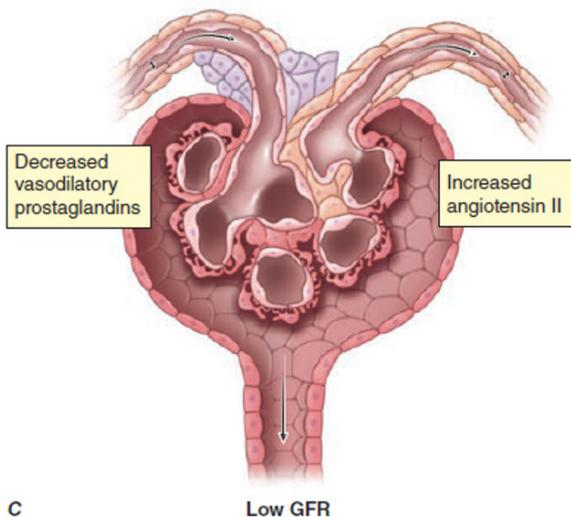
(5) Pathogenesis of drug-induced kidney injury

그렇다면 이런 환자들에게 NSAIDs를 전혀 투여할 수 없을까요? 그렇지는 않습니다. 이러한 NSAIDs의 신독성(renal toxicity)는 dose-dependent합니다. 때문에, 약제의 용량을 감량하고 사용 기간을 최소화하는 방법들을 사용하여, AKI를 예방할 수 있겠습니다. 물론 dose-independent 한 renal toxicity도 있습니다.

이러한 신독성 기전에 대하여 살펴보도록 하겠습니다. 우선 이러한 손상 기전은 크게 direct / indirect로 구분할 수 있겠습니다. 이러한 분류 방법은 후술할 hepatic toxicity에서도 사용됩니다. Direct injury는 dose-dependent하며, 동물 실험에서도 재현될 수 있고, 약리학을 바탕으로 예측 가능한 경우가 많습니다. 대표적으로 NSAIDs나 aminoglycosides, vancomycin, colistin 등과 같은 항생제 들이 속합니다 (아래의 표에서 type A reaction이라고도 기술되었고, 약물 투여량을 줄이는 것이 예방 효과가 있습니다).

Indirect injury는 idiosyncratic이라고도 불리우며, dose-independent, 예측 불가능한 부작용입니다. type B reaction이라고도 하고, direct injury보다 케이스가 적습니다만, 약제를 끊지 않으면 회복되지 않고, 약물 투여 후 수 주 후 발생하기도 하는 immune response 관련된 반응으로 알려져 있습니다.

Decreased perfusion pressure in the presence of NSAIDs



Decreased perfusion pressure in the presence of ACE-I or ARB

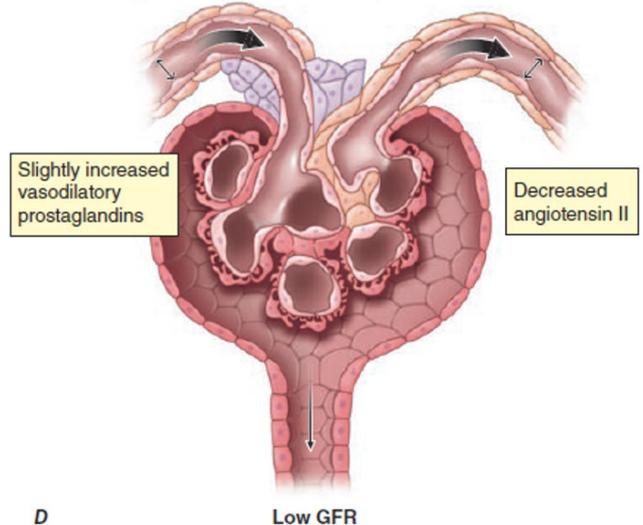


Table 2 | Drug toxicity mechanism and timing for AKI and glomerular phenotypes

Drug	AKI		Glomerular		Time course	Genetic mechanism
	Type A	Type B	Type A	Type B		
Abacavir		X			Acute	HLA
Aminoglycosides	X				Acute/SA	Megalin/cathepsins/caspases
Amoxicillin		X			SA	HLA
Ampicillin		X			SA	HLA
Amphotericin	X				Acute/SA	
Bevacizumab			X		SA	VEGF
Cefazolin		X			SA	HLA
Ceftazidime		X			SA	HLA
Cidofovir	X				Acute	OAT
Ciprofloxacin		X			SA	HLA
Colistin	X				SA	OCT
Cyclosporine	X	X			Acute/SA	CYP 3A/PGP
Foscarnet	X				Acute/SA	
Hydralazine				X	SA/chronic	HLA
Levofloxacin		X			SA	HLA
Lithium			X		SA/chronic	VA receptors
Nafcillin		X			SA	HLA
NSAIDs	X	X			Acute/SA	HLA
Oxacillin		X			SA	HLA
Pamidronate	X		X		SA	
Penicillin		X			SA	HLA
Piperacillin/tazobactam		X			Acute/SA	HLA
Propylthiouracil		X			SA/chronic	HLA
Rifampin		X		X	SA	HLA
SMX/TMP		X			Acute/SA	HLA
Tacrolimus	X	X			Acute/SA	CYP 3A
Vancomycin	X	X			Acute/SA	Oxidative stress, HLA

Abbreviations: Acute, within 7 days of drug initiation; chronic, injury persisting beyond 90 days; CYP, cytochrome P450; HLA, human leukocyte antigen; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OAT, organic anion transporter; PGP, p-glycoprotein; SA, subacute, occurs within 4 weeks of drug exposure and may take up to 90 days to resolve; type A, dose-dependent toxicity; type B, idiosyncratic.

< Kindey International (2015) 88, 226-234 >

(6) Treatment

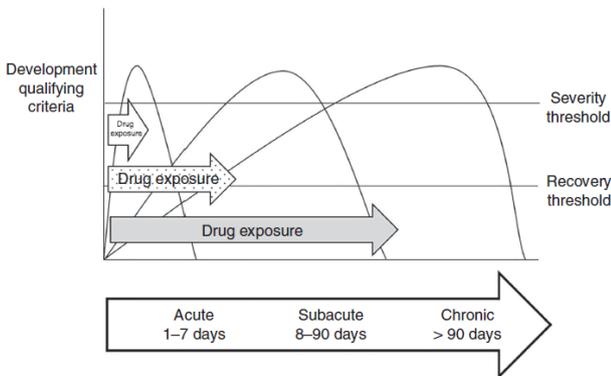
치료에서 가장 중요한 것은 원인이 되는 약제를 중지하는 것입니다. 환자의 약물 복용력을 확인하고, 가능성이 있는 약제들을 끊어야 합니다. Direct injury (dose-dependent, type A) 일 경우에, 약물을 끊고 회복되기를 기다려볼 수 있습니다. 하지만, 모든 약제들은 indirect injury (i.e., idiosyncratic or type B) 손상 기전이 가능하고, 약물 투여가 오래되었거나 혹은 과용량이 투여되었을 경우, intrinsic AKI로 진행할 수 있습니다. 이런 경우는 회복이 더뎠, 신장 조직검사를 시행하는 경우도 있습니다. 신장 조직 검사에서 acute interstitial nephritis (혹은 acute tubulo-intestinal nephritis)등이 소견이 보일 경우에, steroid를 사용해볼 수 있습니다.

신장을 여러 세포로 구성되어 있어, 손상이 발생하는 세포가 어디인지에 따라 구분합니다. 콩팥단위(nephron)는 사구체 (glomerulus), 세뇨관 (tubule), 간질 (interstitium)으로 구분합니다. Tubule과 interstitium은 같이 생각하는 경우가 많아, glomerulus의 손상인지 tubule(± interstitium)의 손상인지를 구별하게 됩니다. 위의 표에서 AKI는 주로 tubule을 의미하며, glomerular는

사구체 중 glomerulus의 손상을 의미합니다. 이 두 phenotype은 clinical manifestation이 약간 다릅니다. 예를 들어 대표적으로, NSAIDs의 경우 AKI 형태로 나타납니다 (즉, tubular injury). ARB/ACEI 제제 및 이뇨제 (thiazide, furosemide) 등도 위험 인자입니다. 또한 aldactone과 같은 potassium sparing agent의 경우, NSAIDs와 같이 사용 시 hyperkalemia를 유발하기 쉽습니다. 최근 당뇨약으로 SGLT2 inhibitor 가 사용되는 빈도가 증가하고 있는데, 이 약제 또한 AKI를 잘 유발하는 것으로 알려져 있어 주의가 필요합니다.

Dose dependent 한 경우 외에도, idiosyncratic한 경우들이 있습니다. 이런 경우 조직검사 소견은 acute interstitial nephritis (혹은 acute tubulo-interstitial nephritis) 형태로 나타나게 됩니다. 거의 대부분의 약들이 이론상 발생 가능합니다만, 그나마 흔한 약제로는 여러 항생제 (penicillin 계, cephalosporin 계, ciprofloxacin 계 등), NSAIDs계 (aceclofenac, diclofenac, naproxen 등), carbamazepine, phenytoin등의 항경련제, proton pump inhibitor (PPI) 등이 알려져 있습니다.

이런 idiosyncratic reaction의 경우 보통 acute한 경우 보다는 subacute (혹은 chronic)인 경우가 많습니다. Rash, fever, eosinophilia 등이 동반되는 경우도 있지만, 없는 경우도 많습니다. 때문에 drug history를 자세히 파악하고, 의심 하는 것이 가장 중요합니다. 하지만 처음에 말씀드린 것처럼 예측 불가능하기 때문에, 환자를 지속적으로 추적 관찰 하면서 이러한 관련 증상이 발생하지 않는지 확인하는 것이 중요하겠습니다.



< Kindey International (2015) 88, 226-234 >

2. Drug-induced liver injury

(1) Introduction – definition of drug-induced liver injury

Expert panel opinion으로 아래와 같이 정의하였습니다.

- 1) alanine transferase (ALT) 수치가 upper limit of normal (ULN)의 5배 이상 증가
- 2) alkaline phosphatase (ALP) 수치가 ULN의 2배 이상 증가 (특히 g-GTP 수치 동반 상승)
- 3) ALT 수치가 3배 이상 증가되고, bilirubin 수치가 정상치의 2배 이상 증가

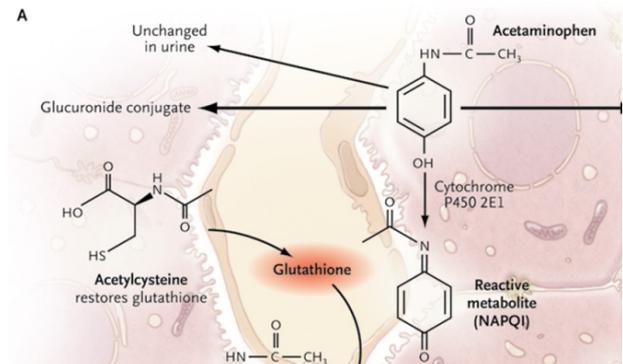
< Clin Pharmacol Ther 2011;89(6):806-15 >

위의 셋 중 하나 이상을 만족할 때로 정의되었는데 (level of evidence 2b), 일반적인 생각보다 ULN의 5배라는 정의 자체가 좀 납득이 어려울 수 있습니다. ULN의 5배라면, 200 IU/L 정도입니다. 최근에는 기저에 fatty liver를 동반하는 환자들이 많다 보니, 100 정도로 약간 증가한 환자들이 굉장히 많습니다. 또한 결핵약제 투여

후 발생한 liver enzyme 상승에 대해 시행된 retrospective study 상에서 증상이 없이 ALT가 ULN의 5배 이하에서는 약제를 끊거나 줄이지 않아도 대부분 예후가 양호했기 때문입니다. 이러한 약제 투여 후 LFT가 상승하더라도, 저절로 호전되는 경우를 “adaptation”이라는 개념으로 설명하지만, 아직 확실한 기전도 밝혀지지 않은 상황입니다. 인종간의 차이도 있을 수 있기 때문에, AST/ALT가 3~4배 정도 증가할 경우, 미리 파악하여 최근에 시작한 약물이 있지는 않은지 리뷰를 하는 것이 중요할 것 같습니다. 특히 결핵약 혹은 항생제 등 꼭 필요한 약이라면 모를까, 통증 조절을 위한 약제를 투여하다 LFT가 상승할 경우, 약물 dose를 줄이고 추적 관찰 하는 것이 안전할 것으로 생각됩니다.

약물 투여 후 AST/ALT등이 상승했을 때, 가장 먼저 해야 할 약물 사용에 대한 history를 확인하는 것입니다. 특히 최근에는 대체 의학 혹은 건강 기능 식품 등에 의한 drug-induced liver injury도 점차 증가하고, polypharmacy의 비중도 증가하고 있기 때문에 이에 대한 history를 확인하는 것이 중요하겠습니다.

(2) Pathogenesis of drug-induced liver injury



< NEJM 2008;359:285-92 >

Drug-induced liver injury의 기전도 신장 손상의 기전과 비슷하게, 크게 2가지로 나눌 수 있습니다. Direct liver injury는 dose-dependent, predictable하며, pharmacologic evidence를 가지고 있고 동물 모델에서 재현될 수 있습니다. 대부분 약물 자체에 의한 손상 보다는, 약물이 간에서 대사된 후 생성된 toxic metabolite에 의하여 손상이 발생하게 됩니다. 대표적으로 acetaminophen intoxication이 있겠습니다. acetaminophen 과량 투여시, liver에서 cytochrome P450에 의하여 N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI)이라는 toxic metabolites로 대사가 되며, 이는 glutathione에

Table 1. Drug-Induced Liver Injury According to Type.*

Variable	Direct Hepatotoxicity	Idiosyncratic Hepatotoxicity	Indirect Hepatotoxicity
Frequency	Common	Rare	Intermediate
Dose-related	Yes	No	No
Predictable	Yes	No	Partially
Reproducible in animal models	Yes	No	Not usually
Latency (time to onset)	Typically rapid (days)	Variable (days to years)	Delayed (months)
Phenotypes	Acute hepatic necrosis, serum enzyme elevations, sinusoidal obstruction, acute fatty liver, nodular regeneration	Acute hepatocellular hepatitis, mixed or cholestatic hepatitis, bland cholestasis, chronic hepatitis	Acute hepatitis, immune-mediated hepatitis, fatty liver, chronic hepatitis
Most commonly implicated agents	High doses of acetaminophen, niacin, aspirin, cocaine, IV amiodarone, IV methotrexate, cancer chemotherapy	Amoxicillin-clavulanate, cephalosporins, isoniazid, nitrofurantoin, minocycline, fluoroquinolones, macrolide antibiotics	Antineoplastic agents, glucocorticoids, monoclonal antibodies (against tumor necrosis factor, CD20, checkpoint proteins), protein kinase inhibitors
Cause	Intrinsic hepatotoxicity when agent given in high doses	Idiosyncratic metabolic or immunologic reaction	Indirect action of agent on liver or immune system

〈 NEJM 2019;381:264-73 〉

의하여 non-toxic metabolite로 대사됩니다. 이는 acetaminophen intoxication에서 N-acetylcysteine을 치료적 목적으로 사용하는 근거가 됩니다.

이 외에 idiosyncratic/indirect hepatotoxicity가 존재하며, 신장 손상 파트에서 소개한 것과 비슷한 기전입니다. 항생제 계열의 약제들의 빈도가 높습니다. 통증 조절 목적으로 사용되는 약물 중에는 diclofenac, carbamazepine, phenytoin의 경우 생각보다 자주 발생합니다. 최근에 나온 발매된 약들의 경우 이러한 부작용의 빈도가

적은 것으로 알려져 있습니다. 그나마 최근에 나온 약 중에서는, duloxetine이 약간 빈도가 높다고 알려져 있습니다. 하지만, 이러한 약들의 처방량은 굉장히 많기 때문에, 빈도가 높아보일 수 밖에 없습니다. 때문에 이러한 약들이 위험하다고 인식하기 보다는, 많이 처방하는 약이다 보니 보고 빈도가 많을 수 밖에 없다고 이해해야겠습니다. 환자의 특성도 중요한 인자로 작용하는데, 대부분 고령의 환자가 많다고 알려져 있고, 최근에는 HLA와 관련된 유전적 소인이 밝혀지고 있습니다.

GI Trouble during Medication

성균관의대 삼성서울병원 내과

이 준 행

Learning Objectives

- 약물 합병증 예방

우리사회의 고령화와 심혈관계 질환의 증가를 반영하여 비스테로이드소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug) 및 아스피린의 사용례가 급증하고 있다. 이들 약제에 의한 부작용도 증가하고 있는데, 특히 소화성궤양은 출혈, 천공, 협착과 같은 심각한 합병증을 발생시킬 수 있는 가장 중요한 부작용이다.

1. 비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증의 빈도

비스테로이드소염제를 복용하는 환자의 20-50%가 복통, 가슴쓰림, 팽만감, 소화불량과 같은 위장관 증상을 경험한다. 비스테로이드소염제를 6개월간 복용한 류마티스관절염 환자의 10-20%가 위장관 증상으로 약물복용을 중단한다. 비스테로이드소염제를 사용하는 환자에서 상부위장관 출혈의 상대위험도는 3.8, 위장관 합병증 관련 사망의 상대위험도는 4.2로 추정되고 있다.

비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 위험인자는 소화성궤양의 과거력, 고령 (65세 이상), 고용량 비스테로이드소염제, 스테로이드 사용, 항응고제 사용, 아스피린을 포함한 비스테로이드소염제의 중복 사용 등이다. 이 중에서 가장 중요한 것은 합병증을 보였던 소화성 궤양의 과거력이다. 이는 한번 소화성궤양 출혈을 경험한 환자가 다시 출혈을 보이는 경우가 많다는 것을 뜻하므로 약물처방시 대단히 주의를 기울여야 한다. 다만 건강검진에서 발견된 경미한 궤양이 비스테로이드소염제에 의한 합병증 발생 위험을 증가시키지는지는 명확하지 않다.

헬리코박터 감염도 중요하다. 한 메타분석에서 비스테로이드소염제를 복용하는 환자 중 헬리코박터 감염자의 소화성궤양 발생률이 3.5배 높았다. 그러나 비스테로이드소염제를 사용하는 모든 환자가 헬리코박터 제균치료 대상이 되는 것은 아니다. 고위험 환자는 헬리코박터 감

염의 진단과 치료가 권유되고 있으나, 저위험 환자는 특별한 조치가 필요하지 않다는 주장도 있다. 비스테로이드를 처음 시작하는 환자에서는 헬리코박터 감염 여부를 확인하여 감염증이 있으면 치료하는 전략도 가능하다.

2. 합병증 예방에 사용될 수 있는 약제

과거에 가장 흔히 권유되던 약제는 미소프로스톨이다. 미소프로스톨 (200 ug q.i.d)은 비스테로이드소염제에 의한 위궤양과 십이지장궤양의 예방 효과가 있으며, 고위험환자에서 중증 위장관 합병증을 감소시킨다. 그러나 표준 용량의 미소프로스톨은 설사나 복통 등과 같은 부작용이 너무 흔하기 때문에 장기처방이 어렵다. 최근에는 절반용량의 미소프로스톨이 사용되기도 한다.

표준 용량의 H2 수용체 길항제는 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양의 예방목적으로 권유되지 않는다. 여러 연구에서 표준 용량의 H2 수용체 길항제가 비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 예방에 효과가 없었기 때문이다. 흔히 비스테로이드소염제와 함께 처방되는 cimetidine이 궤양 예방에 전혀 효과가 없다는 점을 강조하고 싶다. 위장관 증상이 없던 환자에게 H2 수용체 길항제를 처방하면 오히려 비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증이 증가한다는 연구도 있다. 이는 H2 수용체 길항제가 비스테로이드소염제에 의한 위장관 증세를 감추기 때문으로 생각된다(masking 효과). PPI는 비스테로이드소염제나 아스피린과 관련된 소화성궤양 예방에 가장 널리 사용되는 약제다. 하루 네 번 투여하여야 하는 미소프로스톨과는 달리 복용이 간단하고 눈에 띄는 부작용이 적기 때문이다. 위장관 부작용을 막기 위한 여러 전략을 비교한 국내 연구에서 PPI가 가장 비용-효과적이라고 보고된 바 있다. 다만 최근에 PPI의 단기 및 장기 부작용에 대한 우려가 제기되고 있다는 점을 주의해야 한다.

COX-2 억제제는 비선택적 비스테로이드소염제 사용에 비하여 위장관 출혈 발생률이 1/4 정도에 지나지 않는다. Celecoxib 400 mg과 naproxen 1,000 mg을 비교

한 연구에서 약제 투여 12주 후 궤양발생률이 celecoxib 군에서 9%로 naproxen군의 41%에 비하여 우수하였다. 고위험 환자에서는 COX-2 억제제에 PPI를 추가하는 것도 좋다. Celecoxib 400 mg 단독 투여와 celecoxib 400 mg 및 esomeprazole 40 mg의 병용 투여를 비교한 연구에서 13개월 후 재출혈률이 각각 8.9%와 0%였다. 새로운 위산분비억제제인 P-CAB의 유용성에 대해서는 향후 추가 연구가 필요한 실정이다.

3. 합병증 예방 전략

비스테로이드소염제 관련 소화성궤양 예방의 첫 단계는 환자의 처방을 검토하는 것이다. 통증조절만 필요하다면 아세트아미노펜으로 변경하고, 비스테로이드소염제를 꼭 사용해야 하는 경우라도 가급적 적은 용량을 쓰는 등의 조치가 필요하다.

일반적으로 비스테로이드소염제 투약이 필요한 고위험 군에서 소화성궤양 예방을 위한 조치가 필요하다고 생각된다. 유용한 조치로 세 가지 방법이 제시되었다. 이 중에서 국민건강보험은 미소프로스톨을 우선적으로 사용하도록 권하고 있는데, 복약이 불편하고 부작용이 많아 처방례는 드물다. 실제 임상에서는 대부분 PPI를 병용투여하거나 COX-2 억제제로 변경하는 방법이 사용되고 있다. 일반 수준의 위험을 가진 환자, 즉 앞서 언급된 위험인자를 하나도 가지고 있지 않은 환자에게 소화성궤양 예방 조치는 필요치 않다.

우리나라에서 비스테로이드소염제를 복용하는 환자의 절반이 고위험군이다. 물론 위험인자간 위험도 차이가 크고(합병증을 동반한 궤양의 과거력이 가장 중요하다), 한 개의 위험인자를 가진 환자와 여러 위험인자를 가진 환자의 소화성궤양 합병증 발생률은 다르다. 그러나 이번 가이드라인에는 위험도에 따른 환자별 맞춤 전략이 제시되지 않았다. 고위험환자를 세부 분류하여 개별적인 권고안을 제시할만한 국내 임상자료가 축적되지 못하였기 때문이다. 소화성궤양 합병증을 막는 전략도 다양한데, 그 효과는 (1) COX-2 억제제 + PPI, (2) PPI + 저용량 미소프로스톨, (3) COX-2 억제제, (4) PPI, (5) 저용량 미소프로스톨 순이다. 일반적으로 위험인자가 많을수록 강력한 예방조치를 취하는 것이 좋다.

4. 저용량 아스피린 사용 환자에서의 주의점은?

심혈관계 질환 예방을 위해 하루 아스피린 100 mg을 사용하는 환자가 급증하고 있다. 저용량 아스피린에 의한

소화성궤양 발생률은 통상적인 비스테로이드소염제의 1/3 정도로 알려져 있으나, 아스피린 복용자가 워낙 많기 때문에 실제 임상에서는 아스피린에 의한 부작용을 흔하게 경험한다. 심혈관 스텐트 후 아스리핀과 클로피도그렐을 함께 복용하는 환자도 많은데 이 경우 위장관 합병증 빈도는 더욱 증가한다.

이번 가이드라인은 소화성궤양 예방을 위하여 저용량 아스피린과 비선택성 비스테로이드소염제를 동일하게 취급하도록 권하고 있다. 즉 저용량 아스피린 사용자에서 소화성궤양 예방을 위한 조치는 일반적인 비스테로이드소염제 사용 환자의 경우와 같이 위험인자를 가진 환자에서 미소프로스톨이나 PPI를 병용하는 것이다. 다만 약물 선택에 있어서 다음 두 가지 연구결과를 새로운 옵션으로 고려할 수 있다고 생각한다. (1) 통상용량의 famotidine 이 저용량 아스피린 관련 소화성궤양 예방에는 도움이 되었다. (2) 60세 이상의 저용량 아스피린 사용자에서 절반 용량의 PPI가 소화성궤양 발생률을 줄였다.

아스피린과 함께 클로피도그렐을 복용하고 있는 환자에서는 복잡한 문제가 있다. PPI와 클로피도그렐의 약물 상호작용에 대한 우려 때문이다. 실제로 오메프라졸을 병용하는 환자에서 클로피도그렐의 항혈소판작용이 감소되었다. 몇몇 후향적 연구에서 클로피도그렐과 함께 PPI를 복용하는 환자군은 클로피도그렐 단독복용군에 비하여 심혈관계 사망률이 높았다. 그러나 지금까지 보고된 후향적 연구에서 클로피도그렐 + PPI 복용군이 클로피도그렐 단독 복용군에 비하여 심혈관계 위험이 높았다는 한계점(비틀림)이 지적되고 있고, COGENT 연구 등 최근의 전향적 무작위배분 임상연구에서 PPI의 위험성이 확인되지 않고 있으며, 클로피도그렐에 의한 혈소판 기능 억제를 줄이는 오메프라졸의 작용이 다른 PPI에서는 관찰되지 않는다는 점(class effect가 없다는 의미임) 등을 고려할 때 모든 PPI가 클로피도그렐 사용자에게 위험한 것인지는 명확하지 않다고 생각된다. 현재 필자는 잘 디자인된 좋은 연구를 통하여 명확한 결론이 확립되기 전에는 우리나라 식약청이나 미국 FDA의 권고사항을 따르는 것이 좋다는 입장을 가지고 있다.

5. 하부위장관 합병증

비스테로이드소염제 관련 합병증은 모든 위장관에서 발생할 수 있다. PPI를 이용한 소화성궤양 예방 전략은 하부 위장관에는 보호효과가 없기 때문에 PPI를 사용하더라도 만성 빈혈, 출혈, 협착, 천공 등이 발생할 수 있다. 전통적으로 비스테로이드소염제 관련 위장관 합병증의 80% 이

상이 상부위장관에서 발생하였는데, PPI 등이 사용되면서 부터 상하부 합병증 분포가 변화되었다. 최근에는 상부위 장관 합병증이 60%, 하부위장관 합병증이 40% 정도의 분

포를 보이고 있다. 하부위장관 합병증을 줄이기 위해서 COX-2 억제제나 미소프로스톨이 도입될 것으로 생각되 지만 아직 이와 관련된 대규모 임상연구는 부족하다.