



Oseltamivir 복용 이후 소아에서 발생한 이상행동 및 그 인과성 평가

손병우¹ · 최중혁¹ · 이승민¹ · 박선순² · 최은경² · 유봉규^{1*} · 지은희^{1,2*}

¹가천대학교 약학대학, ²인천광역시약사회 의약품식품안전센터
(2018년 12월 5일 접수 · 2019년 1월 25일 수정 · 2019년 1월 28일 승인)

Psychiatric Symptoms after Taking Oseltamivir in a Child and Its Causality Assessment

Pyoungwoo Son¹, Joonghyuk Choi¹, Seungmin Lee¹, Seon Soon Park², Eunkyung Choi²,
Bong-Kyu Yoo^{1*}, and Eunhee Ji^{1,2*}

¹College of Pharmacy, Gachon University, Incheon 21936, Republic of Korea
²Center for Drug and Food Safety, Incheon Pharmaceutical Association, Incheon 22218, Republic of Korea
(Received December 5, 2018 · Revised January 25, 2019 · Accepted January 28, 2019)

ABSTRACT

Oseltamivir is an antiviral medication prescribed to prevent and treat influenza A and B. A case from a community pharmacy in Korea was reported for an adverse event associated with oseltamivir administration. A 20-month-old boy had psychiatric symptoms after receiving 2 doses of oseltamivir. Therefore, an evaluation of whether the psychiatric symptoms were caused by oseltamivir was required. To determine whether the adverse event resulted from the administered medication or other factors, three tools were used: the Naranjo scale, the Korean causality assessment algorithm (Ver.2), and the World Health Organization-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) criteria. The psychiatric symptoms occurred after oseltamivir administration, and were attenuated after oseltamivir termination. A possible cause of the psychiatric symptoms is high fever, but information on the body temperature of the patient was not sufficient. Therefore, it was unclear whether there were other nonpharmacological causes of adverse drug reaction. For these reasons, in terms of causality, the results evaluated by the three tools represented, "possible", "probable", and "probable/likely", respectively.

KEY WORDS: Oseltamivir, adverse event, psychiatric symptom, causality assessment, community pharmacy

인플루엔자란 인플루엔자 바이러스(influenza virus A, B, C) 감염에 의한 급성 호흡기 질환으로 보통 '독감'이라고 부른다. 독감은 감염된 환자의 호흡기로부터 비말을 통하여 전파되며 주요증상으로는 고열, 마른 기침, 인후통 등의 호흡기 증상과 두통, 근육통, 피로감, 쇠약감, 식욕부진 등의 전신증상을 들 수 있다. 그 외에도 경우에 따라 콧물, 코막힘, 안구통, 구토, 복통 등이 동반될 수 있다. 독감 환자의 대부분은 경증으로 자연 치유되지만 영유아, 노인, 만성질환자, 임신부 등은 합병증 발생 또는 기저질환의 악화로 입원치료가 필요하고, 심한 경우 사망에 이를 수 있다.¹⁾ 질병관리본부가 2017-2018절기 독

감 유행주의보를 첫 발령한 2017년 11월 당시 독감 의심 환자는 1000명당 7.7명이었으나, 유행주의 발령 약 6주 만인 같은 해 12월 30일부터 2018년 1월 6일까지 독감 의심 환자 수는 1000명당 72.1명으로 약 10배 가량 늘어난 것으로 보고되었다. 최근에는 우리나라뿐만 아니라 중국, 미국, 유럽 등 세계 각국에서도 독감이 이례적으로 증가하고 있는 추세이다.²⁾

독감을 예방하는 가장 좋은 방법은 매년 백신을 접종하는 것이다. 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서는 독감과 그 합병증을 예방하는 가장 첫 번째 단계로 독감백신을 추천하고 있다. 다양한 독감 바이

*Correspondence to: Eunhee Ji, College of Pharmacy, Gachon University, 191 Hambakmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon 21936, Republic of Korea
Tel: +82-32-820-4939, Fax: +82-32-820-4829
E-mail: ehji@gachon.ac.kr

Bong-Kyu Yoo, College of Pharmacy, Gachon University, 191 Hambakmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon 21936, Republic of Korea
Tel: +82-32-820-4937, Fax: +82-32-820-4829
E-mail: byoo@gachon.ac.kr

러스가 존재하지만 독감 백신은 세 가지 또는 네 가지의 바이러스로부터 유래되어 독감을 예방한다. CDC에서는 생후 6개월이 넘는 모든 사람은 매년 백신을 맞도록 하고, 독감이 활발하게 퍼지기 전인 10월 말 경 백신을 접종하도록 권고하고 있다.³⁾ 일단 독감이 발생하면 그 치료에는 두 가지 계열의 항바이러스 약물(뉴라미니데이즈 저해제 및 M2 단백질 저해제)이 사용된다. 먼저, 뉴라미니데이즈 저해제는 독감 바이러스가 숙주 내에서 퍼지는 것을 방지하는 약물로 oseltamivir, zanamivir, peramivir가 있다. 대부분의 독감 바이러스는 뉴라미니데이즈 저해제에 취약하지만 oseltamivir와 peramivir에 저항성을 갖는 독감 바이러스가 최근 발견되기도 하였다. 두 번째로 M2 단백질 저해제에는 amantadine과 rimantadine이 있으며 이 약물들은 인플루엔자 A 바이러스에는 효과가 있으나 인플루엔자 B 바이러스에는 효과가 없다고 알려져 있다.³⁾

Oseltamivir는 사람 인플루엔자 바이러스 A, B형의 치료(생후 2주 이상, 수태 후 36주 미만인 소아 제외) 및 예방(1세 이상)을 국내 및 FDA 승인 적응증으로 가지고 있다.⁴⁾ 2017년 8월 oseltamivir의 오리지널 의약품인 ‘타미플루®’ 특허만료에 따른 제네릭 시장이 본격적으로 열리면서 국내에서도 제네릭 의약품이 상당수 출시되었고, 이보다 1년 앞서 염변경 제제로 출시된 ‘한미플루®’는 2018년 4월 누계 55억원의 원외처방실적을 올리며 81억원을 올린 ‘타미플루®’를 26억원 차로 추격하는 등 독감치료제 시장은 점점 커지고 있는 상황이다.^{5,6)}

Oseltamivir의 가장 흔한 이상반응은 구토이며 복용 환자 중 약 2-15% 정도의 환자에서 발생한다. 또한 오심, 복통, 설사 등 다른 위장관계 이상반응도 각각 4-10, 2-5, 1-3% 발생할 수 있다. 1% 미만으로 발생하는 이상반응으로는 알러지, 아니필락시스, 부정맥, 혼란, 피부염, 습진, 홍반, 위장관 출혈, 간염, 간기능 이상, 발진, 발작, 스티븐슨-존슨 증후군, 얼굴과 혀 부종, 독성표피괴사용해증이 있으며, 본 증례보고에서 다루고 있는

이상행동을 비롯한 자해, 혼란 등의 신경정신과적 이상도 복용 환자 중 1% 미만으로 발생하는 이상반응으로 보고되어 있다.⁴⁾ 독감이 세계적으로 기승하고 있는 가운데 독감치료제의 대표주자인 oseltamivir의 안전성 정보를 수집하고 평가하는 일은 국민 보건 증진을 위하여 반드시 필요한 부분이다. 본 증례보고에서는 생후 20개월된 소아 환자에서 oseltamivir를 복용한 이후에 이상행동이 발생한 사례를 제시하고, 그 인과관계를 Naranjo scale, 한국형 알고리즘(Ver.2), World Health Organization-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) criteria를 통하여 분석해보고자 한다.

증례보고

생후 20개월된 남자아이가 독감으로 인하여 한 의원에서 oseltamivir, levodropropizine, streptokinase/streptodornase, acetaminophen, dexibuprofen을 처방 받았다. 처방 받은 약을 조제 직후 및 8시간 후에 각각 1포씩 복용한 후 수면에 들었는데, 그 날 밤 아이가 갑자기 헛소리를 하고 눈이 공포에 질린 듯했으며 자지러지게 울음을 터뜨렸다. 이후 보호자는 의사와 약사에게 설명들은 대로 아이의 약물 복용을 중단하였으며, 위와 같은 증상은 다시 나타나지 않았다. 이 환이는 평소 천식과 감기 등으로 약국을 방문하였다.

먼저 환자가 사용한 모든 약물의 이상반응 및 약물상호작용을 확인하였으며 그 결과 oseltamivir가 의심약물로 선정되었다. Oseltamivir와 이 이상사례의 내용을 바탕으로 Naranjo scale, 한국형 알고리즘(Ver.2), WHO-UMC criteria를 이용하여 인과성 평가를 수행하였다. 먼저, Naranjo scale에 따라 인과성 평가를 수행한 결과, Table 1에서와 같이 의심되는 약제가 이러한 약물 이상반응을 잘 일으키는 것으로 보고된 바 있고, 약물이상반응이 의심되는 약제를 투여한 후에 발생했으며, 의심되는 약물을 중단하거나 길항제를 투여하고 나서 약물이

Table 1. Causality assessment using Naranjo Scale

Question	Answer	Score
Are there previous conclusive reports on this reaction?	Yes	+1
Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	Yes	+2
Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	Yes	+1
Did the adverse reaction reappear when the drug was re-administered?	Do not know	0
Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	Do not know	0
Did the reaction reappear when a placebo was given?	Do not know	0
Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	Do not know	0
Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	Do not know	0
Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	No	0
Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	Do not know	0
Total score		+4
Causality evaluation		Possible

Highly Probable: score. 9, Probable: 5-8, Possible: 1-4, Doubtful: 0

상반응이 호전된 사항 등을 반영하였을 때 본 이상사례가 약물과 ‘관련이 있을 가능성이 있음(possible)’으로 평가되었다. 한편, 한국형 알고리즘(Ver.2)에 따라 인과성을 평가하면 시간적 선후관계가 합당하고, 감량 또는 중단 후 임상적 호전이 관찰되었으며, 병용 약물 단독으로 이상사례를 설명할 수 없었고, 약물 이상반응이 허가사항에 반영되어 있다는 점 등에 따라 본 이상사례가 약물과의 인과성은 ‘가능성 높음(probable)’

으로 평가되었다(Table 2). 마지막으로 WHO-UMC criteria를 통하여 인과성 평가를 수행한 결과, 의약품의 투여와 이상 반응 발현과의 시간적 관계가 합당하고, 다른 의약품이나 수반하는 질환에 의한 것으로 보이지 아니하며, 의심되는 의약품을 중단하였을 때 호전되거나 임상적으로 타당한 반응을 보였기 때문에(재투여 정보가 없어도 적용가능) ‘상당히 확실함(probable/likely)’으로 평가할 수 있었다(Table 3).

Table 2. Causality assessment using Korean causality assessment algorithm (ver.2)

Question		Answer	Score
Chronological relationship	Is there any information on chronological relationship of the suspected drug and ADR?	Appropriate chronologic relationship	+3
Dose reduction or discontinuation	Is there any information on dose reduction or discontinuation?	Clinical response after dose reduction	+3
Past ADR history	Have you ever experienced ADR with the same or similar drug?	No information	0
Concomitant medication	Is there any information on drugs being taken concomitantly?	Cannot explain the association between ADR and the concomitant drug	+2
Non-drug cause	Is there any information on non-drug cause?	No information	0
Any known information on the suspected drug	Is there any information on the suspected drug?	Indicated in approved materials by MFDS	+3
Re-administration	Is there any information on re-administration?	No information	0
Specific tests	Specific tests such as plasma drug concentration monitoring?	No information	0
Total score		+11	
Causality evaluation		Probable	

Certain \geq 12, Probable: 6-11, Possible: 2-5, Unlikely \leq 1

Table 3. Causality assessment using WHO-UMC criteria

Causality term	Assessment criteria
Certain	<ul style="list-style-type: none"> •Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake •Cannot be explained by disease or other drugs •Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically) •Event definitive pharmacologically or phenomenologically •Rechallenge satisfactory, if necessary
Probable/likely	<ul style="list-style-type: none"> •Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake •Unlikely to be attributed to disease or other drugs •Response to withdrawal clinically reasonable •Rechallenge not required
Possible	<ul style="list-style-type: none"> •Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake •Could also be explained by disease or other drugs •Information on drug withdrawal may be lacking or unclear
Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> •Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible) •Disease or other drugs provide plausible explanations
Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> •Event or laboratory test abnormality •More data for proper assessment needed, or •Additional data under examination
Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> •Report suggesting an adverse reaction •Cannot be judged because information is insufficient or contradictory •Data cannot be supplemented or verified

World Health Organization-Uppsala Monitoring Center, WHO-UMC

고 찰

Oseltamivir를 복용한 후 신경정신과적 이상 반응이 나타난 사례는 해외에서도 찾아볼 수 있다. Health Sciences Authority (HSA)는 2005년 8월부터 2006년 7월 사이에 처방 받은 oseltamivir가 신경정신과적 이상 반응과 관련되어 있다고 의심하는 103개의 시판 후 보고서를 검토하였는데, 이 이상 반응에는 두드러진 행동적 이상을 갖는 섬망 증상을 나타낸 경우 60건과 자살 충동을 느끼는 경우 6건이 포함되어 있었다.⁷⁾ 또한 Prashant S. Dalvi 등은 평균 나이 3세인 191명의 아이들을 대상으로 oseltamivir의 이상 반응을 연구하였는데 이 논문에서는 191명 중 12.6%의 아이들이 신경정신과적 증상을 호소하였다고 밝혔다.⁸⁾ Rokuro Hama의 논문에서는 oseltamivir 복용 후, 신경정신과적 이상 반응을 보인 103개의 경우 중 75명의 환자가 약물을 한 번 또는 두 번 복용한 후 신경정신과적 이상 반응을 경험했다고 기술하였다.⁹⁾ 그리고 Tsz-Yin So의 논문에서는 oseltamivir 복용 후 발생하는 섬망 증상의 risk ratio가 1.57 (95% 신뢰구간:1.34,1.83)의 값을 나타냈다고 기술하였는데 이 수치는 이 약물을 복용한 일본 어린이들이 복용하지 않은 아이들보다 약 1.5배 더 신경정신과적 행동을 보임을 의미한다.¹⁰⁾

위와 같은 여러 사례들 중 상당수는 성인에게서 발생하는 섬망 증상보다는 소아에게서 발생하는 섬망 증상을 주로 다루고 있다는 것을 알 수 있었다. 섬망의 발생빈도는 소아와 성인에서 큰 차이가 없지만 소아에게서 발생하는 섬망이 더욱 급격하게 발생하고 더욱 심각한 인지적 장애를 동반한다. 또한 더 잦은 환시가 동반되고 더 심각한 망상 현상이 나타나며 더욱 심각한 정서적 불안정을 보인다. 성인에게서 발생하는 섬망도 소아에게서 나타나는 섬망에서와 같은 증상을 보이나 소아에서 더 심각하게 나타나는 것이 두 그룹간의 큰 차이라고 할 수 있다.¹¹⁾

소아에서 신경정신과적 이상 반응을 유발하는 다른 약물로는 midazolam과 butorphanol intranasal spray가 있다. 2010년 3월 midazolam이 소아에게 사용되기 시작하였고 149명의 소아에게 사용한 결과 부작용 중 섬망 증상을 호소하는 환자가 있었다.¹²⁾ Butorphanol intranasal spray의 경우 소아에게서 섬망 및 환상과 같은 중추신경계 부작용이 높은 빈도로 발생하여 소아에게 사용을 추천하지 않게 되었다.¹³⁾ 약물 부작용으로 신경정신과적 이상 반응을 유발하는 약물들로는 마취제, 마약성 진통제, 항콜린성 약물 등이 알려져 있지만 이들 모두가 소아에게서 섬망을 유발하지는 않았다.¹⁴⁾

Oseltamivir가 신경정신과적 이상 반응을 나타내는 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나 연구자들은 뉴라미니데이즈 저해제가 blood-brain barrier (BBB)를 통과하여 중추 신경계로 넘어가 영향을 끼칠 수 있다는 가설을 주장한다. 쥐를 이용

한 실험에서 oseltamivir가 다른 물질과 결합하거나 BBB가 손상되어 있을 때 대사체인 oseltamivir carboxylate의 형태로 통과하는 것이 관찰되었다.¹⁰⁾ 혈장과 뇌에서의 oseltamivir carboxylate의 농도가 늙은 쥐에서 보다 어린 쥐에서 높게 나타나는데, 이는 oseltamivir의 신경정신과적 이상 반응이 성인 보다는 소아에게 상대적으로 더 심하게 발생한다는 점을 설명하는 근거가 될 수 있다.¹⁵⁾ 또한 직접적으로 신경학적 이상 반응을 나타내는 기전은 oseltamivir가 dopamine D2 수용체를 자극한다는 가설을 통해 설명하고 있다. Mouse in-vitro 실험에서 혈청 sialoglycolipid의 양이 증가함에 따라 D2 수용체의 활성이 자극되었고, oseltamivir가 혈청 glycolipid를 sialylating 함으로서 이 반응을 유발할 수 있음을 밝혔다. 그러나 이 가설을 증명하려면 인체에서의 보다 더 많은 실험을 필요로 한다.^{10,16)}

본 사례에서, oseltamivir 복용과 환자의 이상행동 간의 인과성 평가를 수행한 결과 Naranjo scale에서는 ‘관련이 있을 가능성이 있음 (possible)’으로 그 결과가 나타났고 한국형 알고리즘(Ver.2)과 WHO-UMC criteria에서는 각각 ‘가능성 있음 (probable)’, ‘상당히 확실함 (probable/likely)’으로 인과성이 평가되어 이전 보고에서와 같이 평가도구에 따른 결과가 일치하지 않음을 알 수 있었다.¹⁷⁾ 한편, 본 증례에서 환자의 이상행동이 고열에 의해 발생할 경우를 배제할 수 없는데, 환자의 체온 관련 정보를 정확히 확인할 수 없었기 때문에 Naranjo scale에서 이상반응을 일으킬 수 있는 다른 원인과 한국형 알고리즘(Ver.2)에서 비약물요인을 배제할 수 없었다. 인플루엔자 또는 고열이 어린이들에게서 비정상적인 행동을 유발한다는 내용은 Tsz-Yin So의 연구에서도 언급하고 있는데,¹⁰⁾ 만약 환자 및 이상사례에 대한 보다 풍부한 정보가 있었다면 oseltamivir와 이상행동 간의 인과관계를 더욱 잘 설명할 수 있었을 것이다. 지역약국에서 환자의 이상사례에 대해 상담할 때 환자의 증상 및 경과, 시간적 선후관계, 대처현황 등에 대해 보다 자세히 파악하고, 보고한다면 보다 정확하게 이상사례와 약물간의 인과성을 평가할 수 있을 것이다.

결 론

Oseltamivir는 인플루엔자에 대한 효과적인 항바이러스제이다. 많은 환자들에게 사용하는 만큼 그 이상 반응 또한 다양하게 보고된다. 본 증례보고에서는 oseltamivir와 이상행동 간의 인과성 평가를 수행하였고 세 종류의 평가도구를 통해 일정 수준 이상의 인과성이 있다고 평가되었다. 이상행동과 같은 신경정신과적 이상 반응을 포함한 이 약물의 이상 반응을 예방 및 치료하기 위해서 약물의 약동학적, 약력학적, 치료적 특성에 대한 연구, 특히 oseltamivir와 소아에게서 나타난 신경정신과적 이상 반응에 대한 연구가 필요할 것이다. 또한 이 약물을 사용한 환자들에 대하여 보다 적극적인 환자교육과 약물

모니터링이 필요하다.

감사의 말씀

본 연구는 인천광역시약사회의 의약품식품안전센터 운영에 대한 사업비 지원에 의해 수행되었습니다.

References

1. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Infectious Disease Portal. Available from <http://www.cdc.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppSumryMain.do?icdCd=C0022&icdgrpCd=03&icdSubgrpCd=>. Accessed November 22, 2018.
2. Chosun. "I got the flu even though I got vaccinated"...WHO's missed prediction. Available from http://news.chosun.com/site/data/html_dir/2018/01/17/2018011701363.html. Accessed November 22, 2018.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza (Flu). Available from <https://www.cdc.gov/flu>. Accessed November 22, 2018.
4. Korean Index of Medical Specialties (KIMS). Ingredient information. Available from <http://www.kimsonline.co.kr/drugcenter/generic/geninfo>. Accessed November 22, 2018.
5. Dailypharm. An epidemic of influenza; transition to generic competition...“Hanmiflu smiled”. Available from <http://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=237846&dpsearch=%C7%D1%B9%CC%C7%C3%B7%E7>. Accessed November 22, 2018.
6. Dailypharm. 'The evolutionary generic medications as game changers' pushing out the original medications. Available from <http://www.dailypharm.com/Users/News/NewsView.html?ID=240749&dpsearch=%C7%D1%B9%CC%C7%C3%B7%E7>. Accessed November 22, 2018.
7. Health Sciences Authority (HSA). Adverse Drug Reaction news. Available from https://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Safety_Alerts_Product_Recalls_Enforcement/Adverse_Drug_Reaction_News/2006/ADR_News_Dec2006_Vol18_No3.pdf. Accessed November 22, 2018.
8. Dalvi PS, Singh A, Trivedi HR, Mistry SD, Vyas BR. Adverse drug reaction profile of oseltamivir in children. *J Pharmacol Pharmacother* 2011;2(2):100-3.
9. Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: Case series and overview of causal relationships. *Int J Risk Saf Med* 2008;20(2008):5-36.
10. Tsz-Yin So and Suresh N. Oseltamivir and Neuropsychiatric Behaviors - A Case Report on an Adolescent Teen and Evaluation of the Literature. *Pediatric Sciences* 2009;1(6):1-6.
11. Leentjens AF, Schieveld JN, Leonard M, Lousberg R, Verhey FR, Meagher DJ. A comparison of the phenomenology of pediatric, adult, and geriatric delirium. *J Psychosom Res* 2008;64(2):219-23.
12. Sogabe K, Lee T, Sou M, Miyasaka K. Safety and efficacy of midazolam in children under mechanical ventilation in the intensive care unit. *Masui* 2012;61(11):1245-60.
13. University of Virginia School of Medicine. Department of Periatrics. Available from <https://med.virginia.edu/pediatrics/wp-content/uploads/sites/237/2015/12/199503.pdf>. Accessed November 23, 2018.
14. Mayo Clinic School of Continuous Professional Development. Available from https://ce.mayo.edu/sites/ce.mayo.edu/files/Pediatric_Delirium%2010252016Steinauerslides.pdf. Accessed November 22, 2018.
15. Jeon SW and Han C. Psychiatric Symptoms in a Patient with Influenza A (H1N1) Treated with Oseltamivir (Tamiflu): A Case Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015;13(2):209-11.
16. Ono H, Okamura M, Fukushima A. Similarity of Clinically Significant Neuropsychiatric Adverse Reactions Listed in Package Inserts between the Anti-influenza Drugs Oseltamivir and Amantadine (Possibility Attributable to Common Pharmacological Effects). *Yakugaku Zasshi* 2018;138(9):1201-15.
17. Lee H, Jo YJ, Yoon JS, Ji E. Hyperprolactinemia after taking Levosulpiride and its Casualty Assessment: An Adverse Event Reported by a Community Pharmacy. *Korean J Clin Pharm* 2018;28(2):154-7.