

자기공명영상(MRI)용 가돌리늄 조영제 유해반응에 관한 한국 임상진료 지침

-2012년 제1판-

주 관 : 대한영상의학회

공동제작 :  대한천식알레르기학회,  대한영상의학회
The Korean Society of Radiology 

자기공명영상(MRI)용 가돌리늄 조영제
유해반응에 관한 한국 임상진료 지침

- 2012년 제 1 판 -

주 관: 대한영상의학회

제 작: 대한천식알레르기학회
대한영상의학회

서 문

최근 영상의학적 진단기법들이 발달되면서 조영제의 사용이 급증하고 있다. 영상검사방법 중에서 주로 컴퓨터단층촬영(CT) 검사에 사용되는 주사용 요오드화 조영제와 관련하여 2011년도에 주사용 요오드화 조영제 유해반응에 관한 한국 임상진료 지침을 발간하였고 이번에는 자기공명영상검사(MRI)용 가돌리늄 조영제 유해반응에 관한 한국 임상진료 지침을 준비하게 되었다. 자기공명영상검사는 CT검사와는 달리 몸의 조직 성분 구성에 따라 서로 다른 형태의 신호강도를 보이는 영상을 얻을 수 있는 특성이 있어 대부분의 검사에서 이러한 특성을 이용하여 조영제를 사용하지 않고도 인체내부의 장기나 병변을 찾고 그 특성을 파악하는 매우 유용한 검사법으로 사용되고 있으나 경우에 따라 자기공명영상용 가돌리늄 조영제를 주사하여 병변을 보다 정확하게 찾고 조영제 주입에 따른 변화와 특성을 파악하여 진단에 도움을 받게 된다.

자기공명영상용 가돌리늄 조영제 역시 요오드화 조영제와 마찬가지로 안전성이 입증된 제품들이 상용화되어 사용되고 있으나, 크고 작은 유해반응이 발생할 수 있으며 경우에 따라 인체에 심각한 위협을 초래한다. 특히 자기공명영상용 가돌리늄 조영제에 의한 신원성전신성염증 유해반응과 관련하여 2010년 식약청 안정성 서한을 발표하는 등 자기공명영상용 가돌리늄 조영제 유해반응에 대한 각별한 주의가 요구되고 있다. 이러한 실정에도 불구하고, 아직까지 국내에는 환자들을 위한 자기공명영상용 가돌리늄 조영제 유해반응에 대한 표준화된 설명문이나 의료진을 위한 조영제 유해반응에 대한 효과적인 처치 가이드라인이 마련되어 있지 않았다.

이에 대한영상의학회가 주관하여 대한천식알레르기학회와 공동으로 가돌리늄 조영제 유해반응에 관한 표준화된 환자설명문과 임상진료지침을 제작하게 되었다.

본 지침은, 영상의학과와 알레르기내과 연구진으로 구성된 ‘조영제 유해반응 연구자 네트워크, 코알라’ (KOAR³A, KOrean network of Allergists and Radiologists for Research of Radiocontrast media-associated Adverse reactions)에서 개발하였으며, 양 학회의 인준을 거쳐 제1판을 배포하게 되었다.

2012년 10월

집필진

영상의학과	알레르기내과
위원장 신명진 (서울아산병원)	위원장 조영주 (이화여자대학교 목동병원)
간사 최상일 (분당서울대학교병원)	간사 권혁수 (서울아산병원)
위원 (가나다순) 곽규성 (아주대학교병원) 백상현 (순천향대학교 부천병원) 송호택 (세브란스병원) 용환석 (고려대학교 구로병원) 윤현기 (서울아산병원) 이승훈 (한양대학교병원) 이지영 (단국대학교병원) 최승홍 (서울대학교병원) 황지영 (이화여자대학교 목동병원)	위원 (가나다순) 강혜련 (서울대학교병원) 김상현 (한양대학교병원) 김태범 (서울아산병원) 이병재 (삼성서울병원) 이소희 (서울대학교병원 강남센터) 이재현 (세브란스병원) 정재우 (중앙대학교병원) 지영구 (단국대학교병원)

자문

신장내과

안원석 (동아대학교의료원)

오국환 (서울대학교병원)

한승혁 (세브란스병원)

CONTENTS

1. 자기공명영상(MRI)용 가돌리늄 조영제 사용에 대한 설명문 및 동의서	1
1-1 설명문	1
1-1-1 MRI 검사에 사용되는 가돌리늄 조영제란 무엇인가요?	1
1-1-2 가돌리늄 조영제 주입 시 발생할 수 있는 유해반응은 어떤 것이 있나요?	1
1-1-3 가돌리늄 조영제 부작용에 의한 사망률은 얼마나 되나요?	2
1-1-4 임신과 모유수유 중인 환자의 가돌리늄 조영제 사용 여부	2
1-1-5 가돌리늄 조영제 부작용을 줄이기 위한 검사 전 확인사항	3
1-2 동의서	4
2. 과민반응 및 일반적인 유해반응	5
2-1 급성 유해반응	5
2-1-1 가돌리늄 조영제에 의한 급성 유해반응	5
2-1-2 과민반응의 예방을 위한 전처치	6
2-1-3 성인 급성 유해반응의 치료	8
2-1-4 소아 급성 유해반응의 치료	11
2-2 지연성 유해반응	14
3. 신원성전신염증 및 신장의 유해반응	15
3-1 신원성전신염증	15
3-1-1 신원성전신염증의 임상 양상	15
3-1-2 신원성전신염증의 기전	15
3-2 신장의 유해반응	24
4. 기타 유해반응들	25
4-1 혈관 외 유출	25
4-2 임신과 수유	25
4-3 낮은혈구병 환자에서 가돌리늄 조영제의 안정성	25
4-4 카테콜아민 생성 증양	26
4-5 요오드화 조영제에 대한 유해반응이 있는 경우	27
5. 임상검사 상호작용	28
6. 검사 전 확인사항	29
7. 참고문헌	30
8. 부록: 2010년 식약청 안전성 서한	32

1. 자기공명영상(MRI)용 가돌리늄 조영제 사용에 대한 설명문 및 동의서

1-1 설명문

등록번호		성명		성별/연령	
주민등록번호		처방일		시행예정일	
진료과/병실					
검사명(부위)					
진단명					

1-1-1 MRI 검사에 사용되는 가돌리늄 조영제란 무엇인가요?

자기공명영상은 자석을 이용한 의료장비를 이용하여 인체의 자성을 특성화시키고, 이를 영상화하여 질병을 찾는 영상 진단 방법입니다. 조영제란 적절한 영상 진단 검사를 위해 인위적으로 영상의 대조도를 높이기 위해 인체에 투여되는 의약품을 말하며, 자기공명영상 검사에는 가돌리늄 원소를 함유하는 조영제가 사용됩니다. 가돌리늄 조영제는 정맥주사를 통하여 주입되며, 혈관을 통해 전신을 관류한 후 신장을 통해 배출 됩니다. 그러므로 정맥주입 후 자기공명영상 검사를 시행 할 경우 가돌리늄이 혈관의 대조도를 높여 혈관성 질환이나 혈류 공급이 많은 질환 부위가 강조되므로 진단에 매우 유용한 의약품입니다.

1-1-2 가돌리늄 조영제 주입 시 발생할 수 있는 유해반응은 어떤 것이 있나요?

우리 몸에 투약되는 다른 약들처럼 조영제도 급성 혹은 지연성 과민반응이나 유해반응이 있을 수 있습니다. 가돌리늄 조영제를 투여 받은 환자에서 발생한 급성 유해반응의 빈도는 0.07~2.4% 정도로 CT에서 사용되는 요오드화 조영제를 투여했을 때 보다는 적습니다. 특히 알레르기 및 천식 등의 환자, 또한 과거 조영제를 포함한 약물 부작용 경험이 있는 경우 빈도가 높기 때문에 사전에 의료진에게 알리고 적절한 예방 및 치료지침을 따라야 합니다. 의료진에게 알리고 적절한 치료지침을 따라야 하는 조영제 유해반응은 발생시기와 심한 정도에 따라 다음과 같이 나눌 수 있습니다.

급성 유해반응

조영제 주입 후 1시간 이내에 나타나는 유해반응을 말하며, 중증도의 정도에 따라 아래 표와 같이

경증, 중등증, 중증으로 나뉩니다.

경 증	구역, 가벼운 구토, 두드러기, 가려움증, 반점
중등증	심한 구토, 현저한 두드러기, 기관지수축, 안면/후두 부종, 혈관미주신경반사
중 증	저혈압성 쇼크, 호흡정지, 심정지, 경련

지연성 유해반응

조영제 주입 후 1시간 이후 (대개 1개월 이후) 나타나는 유해반응입니다. 식품의약품안전청에서는 미국 FDA의 권고사항을 근거로 다음과 같이 신원성전신섬유증의 위험에 대한 정보를 발표하였습니다.

<2010년 9월 13일 식품의약품안전청 의약품 안정성 서한 중 환자를 위한 정보>

- 신원성전신섬유증은 가돌리늄 함유 조영제 사용과 관련하여 드물게 나타나는 심각한 부작용임을 알려드립니다.
- 신원성전신섬유증은 정상적인 신기능 환자에게서는 보고되지 않았습니다.
- 신장 질환이 있고 조영 MRI 또는 MRA를 해야 할 경우 가돌리늄 함유 조영제 사용 필요성에 대해 의료전문가와 상의하십시오.
- 신장 질환이 있을 경우, 가돌리늄 함유 조영제를 투여한 후에 다음의 증상이 나타나면 즉시 의료전문가와 상담하십시오. (증상: 화상, 가려움, 부종, 피부 각화 및 경화, 검붉은 반점, 관절 경직으로 인한 움직임 장애, 구부리거나 펴기 어려움, 관절 및 늑골 통증, 근육 약화)

1-1-3 가돌리늄 조영제 부작용에 의한 사망률은 얼마나 되나요?

가돌리늄 조영제에 의하여 유해반응을 일으켜 사망에 이르는 경우는 매우 드물고 CT 조영제보다 빈도가 낮습니다. 심한 중증 유해반응의 빈도는 약 0.005~0.01%로 알려져 있습니다.

1-1-4 임신과 모유수유 중인 환자의 가돌리늄 조영제 사용 여부

임산부에서 가돌리늄 조영제에 의해 기형아나 다른 부작용이 발생했다는 보고는 없습니다. 그러나 임신부에서 태반을 통해 태아에게 조영제가 전달되고 태아에게 어떤 영향을 끼칠지 모르기 때문에 임신부에서는 일반적으로 가돌리늄 조영제의 사용을 금합니다. 그러나 조영제 사용이 꼭 필요하다고 의료가 판단한 경우 이익과 위험도를 고려하여 사용할 수 있습니다.

조영제 주입 후 모유수유로 인해 아기에게 전달되는 가돌리늄의 양은 매우 적으며 부작용이 보고되지 않았습니다. 하지만 조영제 주입 24시간 후에는 완전히 몸에서 배설되므로 검사 후 24시간 동안 모

유수유를 피할 것을 권장합니다.

1-1-5 가돌리늄 조영제 부작용을 줄이기 위한 검사 전 확인사항

조영제를 사용하는 MRI검사가 예정된 피검사자는 다음의 항목 중에 해당사항이 있는지 확인하여 주시고, 해당사항이 있는 경우 담당의사에게 알려주십시오.

조영제(요오드화 또는 가돌리늄 조영제)에 중등도 및 중증 유해반응 과거력	예 / 아니오
특정 약물에 대한 알레르기 (약물이름 _____)	예 / 아니오
알레르기 질환	
천식 병력	예 / 아니오
신장질환, 과거 신장 수술, 신부전의 병력	예 / 아니오
eGFR 30~59 mL/min/1.73 cm ² _____ < 30 mL/min/1.73 cm ² _____	
현재 임신 또는 모유수유 중이거나 임신가능성이 있습니까?	예 / 아니오
소아입니까?	예 / 아니오
연령 4주 미만 _____ 1세 미만 _____	

1-2 동의서

본인(또는 환자)에 대한 검사의 목적 및 효과, 검사의 과정 및 방법, 검사 전후의 주의사항, 검사 중 발생할 수 있는 문제점, 검사 후 발생 가능한 증상, 시행 가능한 다른 검사방법, 검사를 받지 않은 경우 등에 대한 설명을 의사로부터 듣고 이해하였습니다. 본 검사로서 불가항력으로 야기될 수 있는 합병증 또는 환자의 특이체질로 우발적 사고가 일어날 수 있다는 것을 충분히 이해하였습니다.

환자 또는 환자 대리인의 이름/서명 ()

- 만일 검사에 따른 부작용 발생시 의학적 처리 등의 제반 사항을 귀 병원에 위임하기로 합니다.
- 본 동의서의 인쇄된 정보를 충분히 이해했으며, 본인의 자발적인 이해에 근거하여 이 동의서에서 명하며 검사를 신청합니다.

주치의(설명 의사): _____ (서명) _____ 일시: _____

환자성함: _____ (서명) _____ 일시: _____

주소:

대리인(환자의): _____ (서명) _____ 일시: _____

주민등록번호:

주소:

대리사유:

- 환자의 신체/정신적 장애로 인하여 약정내용에 대하여 이해를 하지 못함
- 미성년자로서 약정 내용에 대하여 이해하지 못함
- 설명하는 것이 환자의 심신에 중대한 나쁜 영향을 미칠 것이 명백함
- 환자 본인이 승낙에 관한 권한을 특정인에게 위임함

(이 경우 별도의 위임계약서 혹은 위임장을 본 동의서에 첨부하여야 합니다.)

기타 ()

2. 과민반응 및 일반적인 유해반응

1980년대 말 이후부터 비경구용 가돌리늄 킬레이트의 사용이 허용된 후로 다양한 가돌리늄 조영제들이 개발되어 사용되고 있다. 이 조영제들은 안정성, 점도, 삼투압농도 면에서 서로 차이가 있지만 효능은 모두 비슷하다. 가돌리늄 킬레이트를 주사로 투여한 경우 거의 대부분의 환자들에서 유해반응이 비교적 적고 안전하다. 급성 유해반응의 빈도는 정맥주사용 요오드화 조영제보다 발생 빈도가 더 적다.

2-1 급성 유해반응

급성 유해반응의 정의: 조영제 주입 후 1시간 이내에 일어나는 유해반응

분 류

경 증	구역, 경도의 구토, 두드러기, 가려움
중등증	심한 구토, 현저한 두드러기, 기관지수축, 안면/후두 부종, 혈관미주신경반사(vasovagal reflex)
중 증	저혈압성 속, 호흡정지, 심정지, 경련

2-1-1 가돌리늄 조영제에 의한 급성 유해반응

일반적으로 사용하는 0.1 또는 0.2 mmol/kg만큼의 가돌리늄 킬레이트를 사용한 환자에서 발생한 모든 급성유해반응의 빈도는 0.07~2.4% 정도로 연구마다 그 결과가 매우 상이하다. 이는 연구에서 조사하는 유해반응을 어떻게 정의했고, 유해반응을 누가, 어떻게 평가했느냐에 따라 그 빈도가 달라지기 때문이다. 반응은 대부분 경증으로 주사한 부위의 차가움, 구토를 동반하거나 동반하지 않는 구역, 두통, 주사한 부위의 열감 혹은 통증, 이상감각, 어지러움, 가려움 등이 있다. 알레르기 반응으로 의심되는 경우는 매우 드물고 빈도는 0.004~0.7% 이다. 이 경우, 발진이나 두드러기가 가장 흔하고, 아주 드물지만 기관지수축 반응도 발생한다. 중중이고 생명을 위협할 정도의 아나필락시스 반응이나 비알레르기성 아나필락시스 반응은 매우 드물다(0.001~0.01%). 지금까지 누적된 총 687,000회의 투여 중 중증 반응을 보인 경우는 5회뿐이었다. 2천만 회의 투여를 조사한 연구에서는 중증 반응이 55회 나타났다. 가돌리늄 킬레이트에 대한 치명적인 반응이 일어나긴 하지만 빈도는 극히 드물다.

과거 가돌리늄 조영제에 대해 유해반응이 발생한 과거력이 있는 환자에서는 향후 가돌리늄 조영제

에 급성 유해반응이 발생할 확률이 8배 정도 더 높다. 가돌리늄 조영제에 두 번째로 발생하는 유해반응은 처음에 비해 더 위험할 수 있다. 다른 약물이나 음식에 대한 알레르기를 포함한 다양한 알레르기와 천식을 가진 사람은 더 위험하다. 한 연구에 의하면 알레르기 또는 천식 질환이 있는 환자는 급성 유해반응이 나타날 빈도가 3.7% 더 높다. 이전에 주사용 요오드화 조영제에 알레르기 반응을 보인 경우 조영제 간에 교차 반응성을 보이는 것이 아님에도 불구하고 약물 알레르기의 범주에 속하기 때문에 급성 유해반응이 나타날 빈도가 높을 수 있다.

급성 유해반응의 위험인자

환자요인	다음의 병력을 가진 환자 □ 가돌리늄 조영제에 의한 중등증 혹은 중증 급성 유해반응의 과거력 (아래의 요인들 보다 위의 과거력 요인이 가장 큰 위험요소임) □ 천식 □ 알레르기 질환(흡입 항원, 음식물, 약물 등)
조영제 요인	□ 유해 반응의 위험도는 조영제의 삼투압 농도와는 연관이 없음: 상용되고 있는 가돌리늄 조영제는 투여량이 작아서 삼투압 부하를 거의 일으키지 않음

급성 유해반응의 예방

기본 준수사항	□ 조영제 주입 후 최소 30분 이상 영상의학과에서 관찰 □ 소생술을 위한 약물과 장비를 즉시 사용할 수 있도록 구비
고위험 환자 (환자요인에 언급한 위험인자 참조)	□ 반드시 필요한 경우가 아니라면 가돌리늄 조영제를 사용하지 않는 검사로 대체 고려 □ (가돌리늄 조영제를 써야 한다면) 과거에 유해반응을 일으켰던 조영제가 아닌 다른 가돌리늄 조영제를 사용 □ 반드시 가돌리늄을 또 사용해야 한다면 전처치를 고려. 전처치의 효과에 대한 임상적 근거는 아직 없음. 아래 2-1-2 과민반응의 예방을 위한 전처치 부분 참조.

2-1-2 과민반응의 예방을 위한 전처치

아직까지 전처치에 관한 임상적 근거는 확립되지 않았지만 이전에 가돌리늄 조영제에 대해 반응을 보인 환자는 주의하는 것이 바람직하다. 가돌리늄 조영제가 꼭 필요한 것인지, 그리고 다른 화학구조의 가돌리늄 조영제를 사용할 수는 없는지를 우선 고려해야 한다. 그 후, 12~24시간 전에 코르티코스테로이드와 항히스타민제를 사용한 전처치를 할 것인지에 대한 고려를 해야 한다. 이러한 방침은 특히 이전에 중등도 혹은 중증 반응을 보인 환자에서 적용하는 것이 타당하다.

선택적인 예비투약 요법

전처치 약제 사용의 일반적 원칙

- 이전에 가톨릭류염 조영제에 의한 중등도 또는 중증 급성 과민반응이 있었던 경우에 전처치 약제를 사용하는 것이 추천됨. 다른 알레르기 질환, 약물에 의한 과민반응, 천식, 또는 과거에 조영제에 의한 경도의 과민반응이 있었던 경우 등에서도 임상 의사의 판단에 따라 전처치를 시행할 수 있음. 그러나 전처치로 모든 과민반응이 예방 가능한 것은 아니며 전처치 약제(코르티코스테로이드/항히스타민제)에 의한 유해반응 위험도 있으므로, 과민반응이 있었던 모든 환자에게 일률적으로 전처치를 하는 것은 추천되지 않음
- 코르티코스테로이드와 항히스타민제의 병용 투여가 가장 효과적(방법은 아래의 제시된 다양한 프로토콜 중에서 선택하되 약제의 종류 및 용량과 투여시간은 병원 별 상황을 고려하여 결정)
- 코르티코스테로이드: 경구 및 주사 투여 모두 가능. 프레드니솔론 기준 0.5~1.0 mg/kg 투여(흔히 프레드니솔론 30~40 mg 투여)
 - 예방 목적으로 사용할 경우 조영제 사용 최소 4~6시간 이전 투여를 권장
- 항히스타민제: 경구 및 주사 투여 모두 가능. 주사용 클로르페니라민을 흔히 사용
 - 소아 - 0.0875 mg/kg, 성인 - 보통 4~8 mg
 - 항히스타민제는 조영제 사용 1~2시간 전 투여해야 효과적임

(아래 예시는 American College of Radiology Guideline에서 제안한 권고사항으로, 비슷한 효능을 가진 유사약제로 대체가 가능하며, 몸무게, 나이 등에 따라 투여량을 변경할 수 있음)

자주 쓰이는 전처치 요법

1. 조영제 주입 13시간, 7시간, 1시간 전에 프레드니솔론 40 mg을 경구투여하고, 조영제 주입 1시간 전에 클로르페니라민 4 mg 주사(근주 혹은 정주)하거나 경구용 항히스타민제를 복용
2. 조영제 주입 12시간, 2시간 전에 프레드니솔론 40 mg을 경구 투여. 항히스타민제를 추가해볼 수 있음(경구투여가 불가능한 경우, 경구 프레드니솔론 대신 히드로코르티손 200 mg 정주를 권고)

응급 예비투약 요법(권장순서에 따라 나열)

1. 조영제 주입 전까지 매 4시간 마다 메칠프레드니솔론 40 mg 혹은 히드로코르티손 200 mg을 정맥주사를 하고, 조영제 주입 1시간 전에 클로르페니라민 4 mg 정주
2. 약물 알레르기의 과거력이나 천식이 있는 경우, 조영제 주입 전까지 4시간 마다 텍사메타손 7.5 mg 또는 베타메타손 6 mg을 정주하고, 조영제 주입 1시간 전에 클로르페니라민 4 mg을 정주

2-1-3 성인 급성 유해반응의 치료

구역/구토

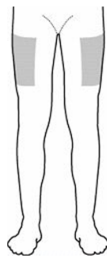
1. 일시적인 경우, 경과관찰만으로 충분함
2. 증상이 심하고, 지속되는 경우 적절한 항구토제 사용을 고려

두드러기 및 발진

1. 대부분의 경우 치료가 불필요. 일시적이고 개수가 많지 않은 경우는 경과를 관찰
2. 중등도의 가려움이 있는 경우, 항히스타민제 투여를 고려
클로르페니라민 4~8 mg을 근주 또는 정주 (경구용 항히스타민제 1회 투여용량으로 대체 가능)
3. 중증의 가려움 또는 병변이 넓게 퍼져있는 경우, 항히스타민제를 재투여하는 것이 일반적이며, 매우 심한 경우에는 임상적 판단에 따라 코르티코스테로이드 투여를 고려해 볼 수 있음

안면 또는 후두부종

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급
2. 활력징후 감시: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 심한 안면부종 혹은 급성 후두부종 발생이 확실한 경우 에피네프린(1:1,000, 1 mg/mL) 0.01 mg/kg (최대 0.5 mg; 1 ml 앰플 기준 1/2 앰플)을 허벅지 전외측 중간부분에 근주. 필요 시 5~15 분 간격으로 반복 투여



<허벅지 전외측 중간부분에 근육 주사>

4. 클로르페니라민 4~8 mg을 근주 또는 정주
5. 후두부종이 치료에 즉각적으로 반응하지 않고 지속될 경우 심폐소생술팀, 응급의료정보센터 (☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 알레르기 전문의 등에게 도움을 요청

기관지수축

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급
2. 활력징후 감시: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 속효성 기관지 확장제(살부타몰) 흡입
 - 정량식 흡입제(벤토린 에보할러)를 2~4회 흡입
 - 환자의 협조가 어려운 경우 연무기(벤토린 네블)를 사용. 필요 시 반복 흡입
4. 속효성 기관지 확장제 투여에도 불구하고 기관지수축이 진행되는 경우 에피네프린(1:1,000, 1 mg/mL) 0.01 mg/kg (최대 0.5 mg; 1 mL 앰플 기준 1/2 앰플)을 허벅지 전외측 중간부분에 근주. 필요 시 5~15분 내에 반복 투여
5. 치료에 반응하지 않는 중증 기관지수축 환자 또는 산소포화도가 지속적으로 88% 미만인 경우 심폐소생술팀, 응급의료정보센터(☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 알레르기 전문의 등에게 도움을 요청

발작 또는 경련

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급
2. 활력징후 감시: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 디아제팜 5 mg 또는 미다졸람 0.5~1 mg 정주
4. 신경 전문의에게 자문을 요청
5. 호흡저하 소견을 보이거나 산소포화도가 감소하는 경우 심폐소생술팀, 응급의료정보센터(☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 신경 전문의 등에게 도움을 요청

폐부종

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급
2. 활력징후 감시: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 이뇨제 처치: 푸로세미드 20~40 mg를 신속하게 정주
4. 폐부종이 심한 경우 푸로세미드에 추가하여 모르핀 1~3 mg 정주
5. 호흡곤란이 심하고 점차 진행되는 경우 심폐소생술팀, 응급의료정보센터(☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 호흡기/심장 전문의 등에게 도움을 요청
6. 중환자실이나 응급실로 이동하여 경과를 관찰하며 적절한 치료를 유지

아나필락시스성 쇼크(대부분 빈맥을 동반한 저혈압)

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급
2. 활력징후 감시: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 심폐소생술팀, 응급의료정보센터(☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 알레르기 전문의 등에게 도움을 요청
4. 쇼크 체위(다리를 상체보다 높이 유지)를 취함
5. 체온을 따뜻하게 유지
6. 다량의 생리식염수 또는 하트만용액을 빠른 속도로 정주
(성인의 경우 5~10 mL/kg을 초기 5~10분 내 주입)
7. 에피네프린(1:1,000, 1 mg/mL) 0.01 mg/kg (최대 0.5 mg; 1 mL 앰플 기준 1/2 앰플)을 허벅지 전 외측 중간부분에 근주. 필요 시 5~15분 내에 반복 투여
8. 클로르페니라민 4~8 mg을 근주 또는 정주
9. 중환자실이나 응급실로 이동하여 경과를 관찰하며 적절한 치료를 유지

혈관미주신경반사(서맥을 동반한 저혈압)

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급
2. 활력징후 감시: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 심폐소생술팀, 응급의료정보센터(☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 알레르기 전문의 등에게 도움을 요청
4. 쇼크 체위(다리를 상체보다 높이 유지)를 취함
5. 체온을 따뜻하게 유지
6. 다량의 생리식염수나 하트만용액을 빠른 속도로 정주
(성인의 경우 5~10 mL/kg을 초기 5~10분 내 주입)
7. 위의 처치에 반응하지 않는다면 아트로핀(0.5 mg/mL) 0.5~1 mg을 천천히 정맥 주입하며, 3~5분 간격으로 반복투여 가능. 최대 누적 투여량은 0.04 mg/kg (2~3 mg)을 넘지 않도록 주의

저혈압 발생시 아나필락시스와 혈관미주신경반사의 감별진단

		아나필락시스	혈관미주신경반사
발생시간		주입 즉시 또는 주입 도중에 발생할 수 있으나, 대부분 조영제 주입 후 15분 이내에 발생. 발생한 경우 6~8시간 후에 지연형 쇼크 반응이 다시 나타날 수 있음	대부분 조영제 주입 즉시 또는 주입 도중에 발생
증상/ 징후	피부	피부가 가렵거나 전반적으로 붉게 변하며 두드러기/혈관부종이 동반됨. 그러나 드물게 피부 증상이 전혀 없는 경우도 있음	피부가 전반적으로 창백하고 차가우며 때로는 식은땀을 동반함
	호흡기	호흡곤란이 동반될 수 있으며 호흡수가 빨라짐. 천식 또는 후두부종이 동반될 수 있음	대부분 호흡은 정상이거나 호흡수가 약간 느려짐
	심혈관계	맥박이 빨라지고 사지 말단 동맥 및 경동맥 모두 맥박이 약하게 느껴짐. 쇼크 체위를 취해도 저절로 혈압이 높아지지 않음. 하지만 맥박이 정상인 경우도 있고 드물게 느려지는 경우도 있으므로 주의를 요함	맥박이 느리고 사지 말단에서는 맥박이 약하게 느껴지나 경동맥에서는 세게 느껴짐. 쇼크 체위를 취하면 저절로 혈압이 높아지는 경우도 있음
	신경계	불안감이 동반되며 의식을 잃을 수 있음. 쇼크 체위를 하더라도 의식이 저절로 돌아오지 않음	어지럽고 쓰러질 것 같은 느낌이 있고 일시적으로 의식을 소실하는 경우도 있으나, 쇼크 체위만으로 대부분 의식이 저절로 회복됨

2-1-4 소아 급성 유해반응의 치료

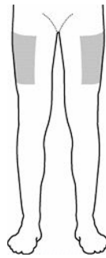
두드러기 및 발진

1. 대부분의 경우 치료가 필요치 않음
2. 중등도의 가려움이 있는 경우, 항히스타민제 투여를 고려: 클로르페니라민 0.0875 mg/kg을 근주 또는 정주(경구용 항히스타민제로 대체 가능하며 투여량은 각 약제별 권장용량에 따름)
3. 중증의 가려움 또는 병변이 넓게 퍼져있는 경우, 항히스타민제를 재투여하는 것이 일반적이며, 임상적 판단에 따라 코르티코스테로이드 투여를 고려해 볼 수 있음

안면부종

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급. 후두부종이 동반되었는지를 면밀히 조사

2. 활력징후 모니터링: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 클로르페니라민 0.0875 mg/kg을 근주 또는 정주
4. 안면부종이 심한 경우 에피네프린(1:1,000, 1 mg/mL) 0.01 mg/kg의 양을(최대 0.3 mg) 허벅지 전외측 중간부분에 근주. 필요 시 5~15분 간격으로 반복 투여



<허벅지 전외측 중간부분에 근육 주사>

5. 안면부종이 심하지 않고 더 이상 진행하지 않는 경우, 항히스타민제 투여 후 경과를 관찰
6. 치료에 반응이 없는 경우 신속하게 심폐소생술팀, 응급의료정보센터(☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 알레르기 전문의 등에게 도움을 요청

기관지수축

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급. 후두부종이 동반되었는지를 면밀히 조사
2. 활력징후 모니터링: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 속효성 기관지 확장제(살부타몰) 흡입
 - 정량식 흡입제(벤토린 에보할러)를 이용하여 2~4회 흡입
 - 환자의 협조가 어려운 경우 네블라이저(벤토린 네블)를 이용. 필요 시 반복 흡입
4. 속효성 기관지 확장제 투여에도 불구하고 기관지수축이 진행되는 경우 에피네프린(1:1,000, 1 mg/mL) 0.01 mg/kg (최대 0.3 mg)을 허벅지 전외측 중간부분에 근주. 필요 시 5~15분 내에 반복 투여
5. 치료에 반응하지 않는 중증 기관지수축 환자 또는 산소포화도가 지속적으로 88% 미만인 경우 신속하게 심폐소생술팀, 응급의료정보센터(☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 알레르기 전문의 등에게 도움을 요청

후두부종

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급
2. 활력징후 모니터링: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 급성 후두부종 발생이 확실한 경우
 - 에피네프린(1:1,000, 1 mg/mL) 0.01 mg/kg (최대 0.5 mg)을 허벅지 전외측 중간부분에 근주. 필요시 5~15분 내 반복 투여
 - 신속하게 심폐소생술팀, 응급의료정보센터(☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 알레르기 전문의 등에게 도움을 요청

폐부종

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급
2. 활력징후 모니터링: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 이뇨제 처치: 푸로세미드 1~2 mg/kg를 신속하게 정주
4. 호흡곤란이 심하고 점차 진행되는 경우 신속하게 심폐소생술팀, 응급의료정보센터(☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 호흡기/심장 전문의 등에게 도움을 요청
5. 중환자실이나 응급실로 이동하여 경과를 관찰하며 적절한 치료를 유지

저혈압을 동반한 아나필락시스(대부분 빈맥을 동반한 저혈압)

소아 저혈압: 수축기 혈압이 각 나이별 정상 최저치 이하인 경우 또는 평상시 혈압의 30% 이상 감소가 있는 경우

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급
2. 활력징후 모니터링: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 심폐소생술팀, 응급의료정보센터(☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 알레르기 전문의 등에게 도움을 요청
4. 쇼크 체위(다리를 상체보다 높이 유지)를 취함
5. 체온을 따뜻하게 유지
6. 다량의 생리식염수 또는 하트만용액을 빠른 속도로 정주
(소아의 경우 초기 5~10분 내에 10 mL/kg의 양을 주입함)
7. 에피네프린(1:1,000, 1 mg/mL) 0.01 mg/kg (최대 0.3 mg)을 허벅지 전외측 중간부분에 근육주사. 필요시 5~15분 내에 반복 투여

8. 클로르페니라민을 0.0875 mg/kg을 근주 또는 정주
9. 중환자실이나 응급실로 이동하여 경과를 관찰하며 적절한 치료를 유지

혈관미주신경반사(서맥을 동반한 저혈압)

1. 기도를 확보하고, 산소마스크를 이용하여 6~10 L/min의 산소를 공급
2. 활력징후 모니터링: 심전도, 산소포화도(맥박산소측정기), 혈압 측정
3. 심폐소생술팀, 응급의료정보센터(☎1339), 안전신고센터(☎119), 원내 알레르기 전문의 등에게 도움을 요청
4. 쇼크 체위(다리를 상체보다 높이 유지)를 취함
5. 환자 체온을 따뜻하게 유지
6. 다량의 생리식염수나 하트만용액을 빠른 속도로 정주
(소아의 경우 초기 5~10분 내에 10 mL/kg의 양을 주입함)
7. 위의 처치에 반응하지 않는다면 아트로핀(0.5 mg/mL) 0.02 mg/kg을 천천히 정맥 주입함. 최소 초기 투여량은 0.1 mg이며 최대 초기 투여량은 영아/소아인 경우 0.5 mg, 청소년인 경우 1.0 mg 임. 3~5분 간격으로 반복투여 가능. 최대 누적 투여량은 영아/소아인 경우 1.0 mg, 청소년인 경우 2.0 mg를 넘지 않도록 주의

저혈압 발생시 아나필락시스와 혈관미주신경반사의 감별진단

2-1-3 참조

2-2 지연성 유해반응

1. 정의: 조영제 주입 후 1시간에서 1주일 사이에 나타나는 유해반응
2. 가돌리늄 조영제에 의한 신원성전신섬유증(nephrogenic systemic fibrosis)은 1주일 보다 일찍 발병이 시작할 수는 있으나 보통 평균 1개월 후 서서히 발생(수 개월 후 발생하는 경우도 있음)

3. 신원성전신섬유증 및 신장의 유해반응

3-1 신원성전신섬유증

3-1-1 신원성전신섬유증의 임상 양상

급성신손상(급성신부전) 환자나 중증 만성콩팥병(만성신부전) 환자에게 가돌리늄 킬레이트를 투여한 경우 신원성전신섬유증이 발생할 수 있다. 신원성전신섬유증은 매우 드문 질환이지만 치명적일 수 있기 때문에 지연성 중증 유해반응으로 분류할 수 있다. 증상으로는 조영제 투여 후 수일에서 수주 사이에 (평균 한달 후) 홍반성 또는 오렌지 껍질 형태의 홍갈색 플라크가 유착된 피부색 또는 홍반성 구진과 연관된 광범위한 피부 비후 및 경화를 특징으로 한다. 때때로 피부 결절이 수반된다. 관절구축이 발생할 수 있으며, 환자는 점차 휠체어에 의존하게 된다. 환자는 종종 가려움, 작열통 및 예리한 통증을 호소할 수 있다. 가장 일반적인 초기 병변 부위는 팔다리고 주로는 다리에서 병변이 시작한다. 이후 점차 몸통까지 병변이 이어질 수 있다. 증상은 대칭적으로 발생하며 얼굴 및 목 부위에 증상이 잘 발생하지 않는 것이 특징이다. 심한 경우 내부 장기의 섬유증도 동반된다.

3-1-2 신원성전신섬유증의 기전

신원성전신섬유증의 원인 또는 기전은 아직 정확하게 알려지지 않았다. 그러나 가장 널리 받아들여지는 가설은 신기능이 크게 감소한 환자에서 가돌리늄 이온이 킬레이트로부터 유리된다는 것이다. 이러한 가돌리늄 이온의 유리는 다른 양이온들이 킬레이트와 결합된 가돌리늄을 대체하는 금속전위 (transmetalation) 현상에 의해 발생한다. 이 때 대체되는 양이온으로는 양성자(산성환경인 경우), 칼슘, 철, 아연, 구리, 포스레놀(fosrenol), 희소 금속(rare metals) 등이 있다. 신장기능이 감소한 경우 가돌리늄 조영제의 제거시간이 지연되기 때문에 가돌리늄 이온의 유리될 확률이 높아져서 신원성전신섬유증이 발생한다고 생각된다. 자유 가돌리늄은 인산염이나 중탄산염과 같은 다른 음이온과 결합하여 불용성 침전물을 형성해 피부나 피하조직뿐 아니라 다른 기관에도 침착 된다. 이어서 혈중 섬유세포의 활성화를 포함한 섬유화 반응이 진행된다. 신원성전신섬유증 환자에서 얻은 조직에서 가돌리늄이 많이 관찰된다. 침착된 가돌리늄이 유리 상태인지, 초기 가돌리늄-킬레이트 형태로 화학적 결합이 되어 있는지, 혹은 새로 형성된 또 다른 가돌리늄 결합 형태로 있는지는 아직 밝혀지지 않았다. 하지만, 조직 검체에서 가돌리늄의 존재를 밝히는 것은 진단에 필요하지 않기 때문에 가돌리늄을 조직검사를 통해 확인할 필요는 없다.

체내에서 모든 가돌리늄 조영제가 같은 정도로 금속전위를 일으키는 것은 아니다. 가돌리늄이 킬레

이로부터 유리되는 것이 신원성전신섬유증의 발생에 기여하거나, 주된 원인이 증명된다면, 이는 왜 다양한 종류의 가돌리늄 조영제가 고위험 환자에서 신원성전신섬유증에 대한 안전성에서 많은 차이를 보이는지에 대해 설명하는데 도움이 될 것이다.

가돌리늄 킬레이트에는 선형 킬레이트와 **macrocylic** 킬레이트 두 가지 종류가 있다. 가돌리늄은 MRI 촬영을 함에 있어서 필요한 원소이나 독성이 심한 원소이므로 가돌리늄만을 단독으로 쓰면 위험하다. 그 이유는 가돌리늄은 킬레이트랑 묶여 있어야만 하는데, 가돌리늄만 몸 안에 따로 돌아다니게 되면 신원성전신섬유증을 일으키는 것이다. 통계적으로 보면 신원성전신섬유증 사례는 대부분 선형 킬레이트에 묶여 있을 때 발생했다. 거대고리형 형태로 가돌리늄을 묶었을 때는 이런 문제의 발생이 매우 낮다.

구체적인 권고안

식약청 의약품 안전성 서한(2010.9.13 발행)

어떠한 상황에서도 아래 3가지 조영제는 사용금지를 권고한다(식약청 의약품 안전성 서한 2010.9.13 발행).

- Gadodiamide (Omniscan[®])
- Gadopentetate dimeglumine (Magnevist[®])
- Gadoversetamide (Optimark[®])

<환자를 위한 정보>

- 신원성전신섬유증은 가돌리늄 함유 조영제 사용과 관련하여 드물게 나타나는 심각한 부작용임을 알려드립니다.
- 신원성전신섬유증은 정상적인 신기능 환자에게서는 보고되지 않았습니다.
- 신장 질환이 있고 조영 MRI 또는 MRA를 해야 할 경우 가돌리늄 함유 조영제 사용 필요성에 대해 의료전문가와 상의하십시오
- 신장 질환이 있을 경우, 가돌리늄 함유 조영제를 투여한 후에 다음의 증상이 나타나면 즉시 의료전문가와 상담하십시오. (증상: 화상, 가려움, 부종, 피부 각화 및 경화, 검붉은 반점, 관절 경직으로 인한 움직임 장애, 구부러거나 펴기 어려움, 관절 및 늑골 통증, 근육 약화)

<의료전문가를 위한 정보>

- 환자에게 투여한 가돌리늄 함유 조영제와 그에 대한 용량을 기록하십시오.

- 가돌리늄 함유 조영제를 투여할 경우 권고 용량을 초과해서는 안됩니다. 가돌리늄 함유 조영제가 체내에서 배설될 수 있도록 충분한 시간을 갖습니다. 신장 손상 환자의 경우에는 가돌리늄 함유 조영제의 배설 반감기가 연장될 수 있습니다. 간과 담으로 상당량 배설되는 가돌리늄 함유 조영제의 경우 간부전증으로 인해 배설 시간이 연장될 수 있습니다.
- 혈액 투석법을 받는 환자의 경우 조영제의 체내 배설을 원활히 하기 위하여 의사는 가돌리늄 함유 조영제 투여 이후에 즉각적인 혈액 투석을 고려할 수 있습니다. 신원성전신섬유증 예방에 대한 혈액 투석법의 효과는 아직 알려지지 않았습니니다.
- 신장질환 환자에게 가돌리늄 함유 조영제 투여 이후 다음과 같은 증상이 나타날 경우 의료전문가에게 연락을 취하도록 권고하십시오. (증상: 화상, 가려움, 부종, 피부 각화 및 경화, 검붉은 반점, 관절 경직으로 인한 움직임 장애, 구부리거나 펴기 어려움, 관골 및 늑골 통증, 근육 약화)

지속적인 투석을 받고 있는 말기 신부전 환자

잔여 신기능이 없는 무뇨증(anuric)의 환자가 조영증강 단층촬영검사가 필요한 경우, 만약 대체하는 것이 가능하다고 판단되면 자기공명영상 대신 요오드화 조영제를 이용한 전산화단층촬영을 고려하는 것이 합리적이다.

가능하면 진단검사에 필요한 최소한의 농도를 사용하는 것이 좋으며, 이러한 원칙은 신장기능에 상관 없이 모든 환자에게 추천된다. 가돌리늄 조영증강 자기공명영상검사는 가능한 혈액투석 직전에 하는 것이 추천되는데, 이는 검사 후 즉시 시행하는 혈액투석이 신원성전신섬유증의 발생 가능성을 줄일 수 있을 것으로 생각되기 때문이다. 현재까지 확실히 증명되지 않았으나 가돌리늄 조영제 투여 후 9시간 만에 지연된 투석을 받은 환자에서 신원성전신섬유증이 발생한 보고가 있다. 따라서 가돌리늄 조영제 노출 후 3시간 이내에 혈액투석을 하는 것을 미국이나 유럽에서 권고하고 있다. 투석실에서 영상의학과 의 요구에 따라 투석 일정을 바꾸는 것이 현실적으로 어려운 경우, 예정된 투석일정에 시간을 맞추어 영상검사를 선행하는 것이 보다 더 현실적이다.

혈액투석을 3회 시행하면 가돌리늄 조영제가 99%가 제거된다는 보고도 있어서 한번의 투석보다는 여러 번 투석을 받는 것이 유리할 수 있는데, 이는 가돌리늄 킬레이트의 체내 잔류시간 연장이 모종의 기전을 통해 신원성 전신 섬유증 발생에 궁극적으로 영향을 줄 것이라는 가설에 근거한다. 따라서 많은 전문가들은 가돌리늄 조영제의 제거를 돕기 위해 조영제 주입 후 1) 여러 번의 투석시행, 2) 투석시간의 연장, 3) 투석액의 유속과 용량을 늘릴 것 등을 권장한다. 복막투석은 혈액투석에 비해 신원성전신섬유증 발생위험을 줄이는 효과가 적기 때문에 이용되지 않는다. 하지만 혈액투석을 할 수 없는 경우 복막투석만으로 22일 후 69%가 제거된다는 보고도 있으며 복막투석 횟수의 증가로 신원성전신섬

유증이 호전된 국내 보고도 있다.

식약청 의약품 허가사항 변경지시 통보 (2011.2.09 발행)

- Gadodiamide: 회사수 2, 3품목 (Omniscan[®])
- Gadopentetate dimeglumine: 회사수 4, 6품목 (Magnevist[®])
- Gadoversetamide: 회사수 1, 1 품목 (Optimark[®])

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분, 가돌리늄계 조영제에 대한 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 인공심박동기, 자성 임플란트, 강자성 혈관 클립 등 MRI촬영의 일반적인 금기 환자
- 3) 급성 신장손상 환자 또는 만성 중증 신부전 환자(GFR < 30 mL/min/1.73 m²)
- 4) 4주 미만의 신생아

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 랫트에게 사람 치료 용량의 12.5배를 10일간, 그리고 토끼에게 사람치료용량의 7.5배를 13일간 투여한 동물실험에서 약간의 태자 발육장애 및 골형성 장애가 관찰되었으나 기형발생은 관찰되지 않았다.
- 2) 임부에 대한 적절한 연구가 수행되지 않았으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 3) 이 약은 극소량(0.04% 이하)이 모유로 이행되는 것이 보고되었으므로, 수유부에게 투여할 경우에는 이 약 투여 후 적어도 24시간 동안 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

2세 이하 영·유아에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).

지속적인 투석을 시행하지 않는 4기 혹은 5기 만성콩팥병 환자(eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)

이러한 환자들에게 요오드화 조영제가 투여되면 신기능이 악화되어 투석이 필요하게 될 수 있고, 자기공명검사를 위한 가돌리늄 조영제에 의해서는 신원성전신성유증이 발생할 수 있어 올바른 행동 방침을 세우기가 어렵다.

이 환자군에서는 가능하다면 어떠한 조영제도 사용하지 않는 것이 추천된다. 만약 자기공명영상 조영제를 꼭 사용해야 하는 경우, 진단적인 검사를 위한 최소한의 용량을 신중하게 사용해야 한다. 또한, 수일에서 일주일 동안은 가돌리늄 조영제의 재사용을 피하는 것이 바람직하다(검사를 연기하는 구체적인 기간은 신장 질환의 중증도와 각 환자의 상태에 따른 검사가 시급한 정도를 고려하여 결정하도록 한다).

3기 만성콩팥병 환자(eGFR 30~59 mL/min/1.73 m²)

일부 학자들은 최근 이 환자군을 두 개의 소집단으로 나누는 것을 제안한다.

- 만성콩팥병 3a (eGFR 45~59 mL/min/1.73 m²)
- 만성콩팥병 3b (eGFR 30~44 mL/min/1.73 m²)

(출처: Proposed Modifications to the CKD classification system from the Kidney Disease Improving Global Outcomes [KDIGO] Controversies Conference on Chronic Kidney Disease: Definition, Classification, and Prognosis; London, October, 2009.)

만성콩팥병 3a 환자의 신원성전신섬유증 발생위험은 매우 낮고, 현재 추천되는 유일한 예방조치는 진단적 검사를 위해 필요한 최소한의 용량을 사용하는 것이다.

만성콩팥병 3b 환자의 신원성전신섬유증 발생 위험성이 전혀 없는 것은 아니지만 발생 가능성은 매우 낮다(가톨릭 조영제 용량을 0.1 mmol/kg 이하로 사용하는 경우). eGFR 수치는 측정 시기에 따라 다를 수 있기 때문에 만성콩팥병 3b 환자들 중 eGFR이 30 mL/min/1.73m²에 가까운 환자는 실제로는 4기 만성콩팥병 환자들과 비슷한 위험도를 가진다(측정하는 시기에 따라 4기 신부전으로 분류될 수 있다). 따라서, 이러한 만성콩팥병 3b 소집단 환자들은 위에서 언급한 4기, 5기 신부전 환자들과 비슷한 주의를 요한다. 이러한 환자에 있어 경우 선형 킬레이트 조영제보다는 거대고리형 킬레이트의 사용이 추천되나, 추가적인 대규모 연구결과가 필요하다.

1기 혹은 2기 만성콩팥병 환자(eGFR 60~119 mL/min/1.73m²)

이 집단의 환자들에서 신원성전신섬유증 발생 위험이 증가한다는 증거는 현재까지 없다. 대다수의 학자들은 이 환자들에게 모든 종류의 가톨릭 조영제가 안전하게 사용될 수 있다는 것에 동의한다.

급성신손상 환자

가톨릭 조영제에 노출된 급성신손상 환자는 신원성전신섬유증 발생의 위험성이 있다. 혈청 크레아티닌 수치와 실제 사구체 여과율 사이에 시간상의 차이가 있기 때문에 한번의 eGFR 측정으로는 환자가 급성신손상 상태인지 알 수 없다. 따라서, 측정된 혈청 크레아티닌이나 계산된 eGFR값과는 상관 없이 급성신손상을 알고 있거나 의심되는 환자에게 가톨릭 조영제 사용 시 주의를 기울여야 한다. 이런 환자는 가톨릭 조영제가 반드시 필요한 상황일 경우에만 사용해야 한다. 가톨릭 조영제 사용이 필요하다면 신원성전신섬유증과 명백하게 연관된 물질(group I 조영제)의 사용은 피하는 것이 좋다. 진단적인 검사 결과를 얻기 위한 가능한 최소한의 용량을 사용하여야 한다.

복수가 있는 환자

복수가 있는 환자에서는, 가돌리늄 조영제가 정맥투여 후 복강 내에 축적될 수 있다. 복강 내 축적된 가돌리늄 조영제의 체류기간이 길어지면 이론적으로 신원성전신성유증의 위험성이 커진다. 그러나, 기저 중증 신장 질환이 없는 복수를 가진 환자에서 신원성전신성유증이 발생했다는 보고는 없다. 이러한 군에서 노출된 횡수는 알려지지 않았다. 정상적인 신기능을 가진 복수환자에서 신원성전신성유증의 위험은 아직 밝혀지지 않았으나 낮을 것으로 예상된다. 따라서, 신부전이 없는 복수환자에서 위험성을 (만약에 있다면) 밝히는 추가적인 연구가 필요하다.

임신한 환자

가돌리늄 조영제는 양수에 축적될 수 있고, 이는 이론적으로 산모 혹은 태아의 신원성전신성유증 발생 위험을 높인다. 따라서, 조영증강 자기공명검사가 반드시 필요하고, 대체 검사가 없는 경우가 아니라면 이런 환자에게 가돌리늄 조영제 사용은 금기이다.

그러나, 현재까지 산모나 태아/신생아에서 발생한 신원성전신성유증은 보고되지 않았다.

소아

소아의 신원성전신성유증 사례는 보고가 거의 없고, 6세 미만의 소아에서는 증례보고가 없다. 그럼에도 불구하고 비슷한 정도의 신질환을 가졌을 때 소아에서 어른보다 신원성전신성유증의 발생이 낮다고 추정 하기에는 근거 자료가 부족한 상태이다. 그러므로 이 지침서의 나머지 부분에 기술된 지침을 어른과 소아 모두에서 동일하게 적용하는 것이 안전하다. 일부 조산아와 신생아의 eGFR값이 $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 일 수 있는데 이는 단순히 미성숙한 신기능 때문임(그리고 병적인 신장 손상에 의한 것이 아님을) 기억해야 한다. 이러한 환자들의 eGFR값이 $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 라는 사실을 가돌리늄 조영제 주입의 절대적인 금기로 간주하면 안되겠지만, 조영제 주입 시 주의를 기울여야 한다. 식약청에서는 거대고리형 킬레이트를 제외한 선형 킬레이트 조영제는 4주 미만의 신생아에서 사용이 금기 사항으로 되어 있다.

모유 수유부

이 약은 극소량(0.04% 이하)이 모유로 이행되는 것이 보고되었으므로, 모유 수유부에게 투여할 경우에는 이 약 투여 후 적어도 24시간 동안 수유를 중단한다.

참고

가톨릭대학교 조영제와 신원성전신성염증의 연관성에 대한 내용은 계속 발전하고 있으며 매우 빠르게 연구 내용이 추가되고 있다. 따라서 추가적인 자료가 제시됨에 따라 신원성전신성염증의 원인과 관련된 우리의 이해와 이를 예방하기 위한 권고안은 변동될 수 있으며 본 임상 지침서 역시 개정될 것이다.

신원성전신성염증

신원성전신성염증과 가톨릭대학교를 기반으로 한 조영제와의 병인적 연관성은 2000년도에 처음으로 알려졌다. 신원성전신성염증에 관한 정보는 계속 얻어지고 있으며 새로운 정보가 나타남에 따라 본 임상지침은 개정될 필요가 있음

신원성전신성염증의 임상상

- 발생: 노출된 날로부터 1주일 이내부터 최대 3~4개월 후(평균 1개월) 드물게 노출되고 수 년 후에 발생할 수 있음.
- 초기 증상
 - 피부 통증
 - 가려움증
 - 부종
 - 홍반
 - 보통 다리에서부터 시작(초기에 팔 다리 모두 침범)
- 후기 증상
 - 피부 각화 및 경화
 - 관절 및 늑골 통증
 - 피부와 피하조직이 두꺼워짐 - “나무 같은” 질감과 역센 판(plaque)
 - 내부 장기(예, 근육, 횡격막, 심장, 간, 폐)의 염증
- 결과
 - 관절 구축으로 인한 구부러거나 펴기 어려움
 - 관절 경직으로 인한 움직임 장애
 - 근육 약화
 - 악액질(cachexia)
 - 일부 환자에서 사망

환자요인

고위험군	<ul style="list-style-type: none"> □ 4, 5기 만성콩팥병이 있는 환자(사구체 여과율 < 30 mL/min) □ 투석 하는 환자 □ 간이식을 이미 받았거나 기다리고 있는 신장 기능 저하 환자
저위험군	<ul style="list-style-type: none"> □ 3기 만성콩팥병을 가진 환자(사구체 여과율 30~59 mL/min) □ 만 1세 이하의 환자, 신기능이 미성숙한 상태이기 때문
비위험군	<ul style="list-style-type: none"> □ 정상적인 신기능을 가진 환자

조영제: 분류와 권고안

조영제 고위험군: 사용 금지 권고(식약청 의약품 안전성 서한 2010.9.13 발행)

조영제	<ul style="list-style-type: none"> □ Gadodiamide (Omniscan[®]) <ul style="list-style-type: none"> ○ 리간드: 비이온성 선형 킬레이트(DTPA-BMA) ○ 신원성전신섬유증 발생률: 위험성이 있는 대상에서 3~7% ○ 식약청 사용 금지 권고 □ Gadopentetate dimeglumine (Magnevist[®]) <ul style="list-style-type: none"> ○ 리간드: 이온성 선형 킬레이트(DTPA) ○ 신원성전신섬유증 발생률: 위험군에서 0.1~1% 정도로 예상 ○ 식약청 사용 금지 권고 □ Gadoversetamide (Optimark[®]) <ul style="list-style-type: none"> ○ 리간드: 비이온성 선형 킬레이트(DTPA-BMEA) ○ 신원성전신섬유증 발생률: 알려지지 않음 ○ 식약청 사용 금지 권고
권고안	<ul style="list-style-type: none"> □ 다음과 같은 환자에서는 위 물질 사용이 금지 <ul style="list-style-type: none"> ○ 4, 5기의 만성콩팥병(사구체 여과율 < 30 mL/min)이나 투석중인 환자 ○ 4주 미만의 신생아 ○ 간이식을 이미 받았거나 기다리고 있는 신장 기능 저하 환자 □ 다음과 같은 환자에서는 위 물질 사용 시 주의를 요함 <ul style="list-style-type: none"> ○ 3기의 만성콩팥병(사구체 여과율 30~59 mL/min) ○ 만 1세 이하 □ 조영제 주입 전 혈청 크레아티닌 측정(eGFR): 반드시 시행 해야함

조영제 중등도 위험군

조영제	<ul style="list-style-type: none"> □ Gadobenate dimeglumine (Multihance[®]) <ul style="list-style-type: none"> ○ 리간드: 이온성 선형 킬레이트(BOPTA) ○ 신원성전신섬유증발생률: 교란이 제거된 발생예는 아직 없었음 ○ 특징: 이 조영제의 2~3%는 단백질과 결합하기 때문에 적은 용량으로도 비슷한 진단적인 결과를 얻을 수 있음 □ Gadofosveset trisodium (Vasovist[®]) <ul style="list-style-type: none"> ○ 리간드: 이온성 선형 킬레이트(DTPA-DPCP) ○ 신원성전신섬유증 발생률: 교란이 제거된 발생예는 아직 없었으나 아직 정보가 부족함 ○ 특징: 이 조영제는 알부민에 친화력을 가진 혈액에 분포하는 조영제로 세포외에 분포하는 가돌리늄 조영제에 비해 50% 낮은 용량으로도 진단적인 결과를 얻을 수 있음. 생물학적 반감기 18시간 정도로서 세포외에 분포하는 물질이 1시간 반정도 되는 것에 비해 12배 길다.
-----	--

<p>조영제</p>	<ul style="list-style-type: none"> □ Gadoxetate disodium (Primovist[®]) <ul style="list-style-type: none"> ○ 리간드: 이온성 선형 킬레이트(EOB-DTPA) ○ 신원성전신섬유증 발생률: 교란이 제거된 발생에는 아직 없었으나 아직 정보가 부족함 ○ 특징: 장기에 특이적인 가돌리늄 조영제로 10%가 단백질과 결합하고, 간세포에 의해 50%가 배설되는 특징을 가짐. 세포 외액에 분포하는 가돌리늄 조영제 보다 낮은 용량으로 진단적인 결과를 얻을 수 있음.
<p>권고안</p>	<ul style="list-style-type: none"> □ 다음과 같은 환자에서는 위 물질 사용이 금기 <ul style="list-style-type: none"> ○ 4, 5기의 만성콩팥병(사구체 여과율 < 30 mL/min)이나 투석중인 환자 ○ 4주 미만의 신생아 □ 조영제 주입 전 혈청 크레아티닌 측정(eGFR): 반드시 할 필요는 없음
<p>조영제 저위험군</p>	
<p>조영제</p>	<ul style="list-style-type: none"> □ Gadobutrol (Gadovist[®]) <ul style="list-style-type: none"> ○ 리간드: 비이온성 거대고리형 킬레이트(BT-DO3A) ○ 신원성전신섬유증 발생률: 교란이 제거된 발생에는 아직 없었음 □ Gadoterate meglumine (Dotarem[®]) <ul style="list-style-type: none"> ○ 리간드: 이온성 거대고리형 킬레이트(DOTA) ○ 신원성전신섬유증 발생률: 교란이 제거된 발생에는 아직 없었음 □ Gadoteridol (Prohance[®]) <ul style="list-style-type: none"> ○ 리간드: 비이온성 거대고리형 킬레이트(HP-DO3A) ○ 신원성전신섬유증 발생률: 교란이 제거된 발생에는 아직 없었음
<p>권고안</p>	<ul style="list-style-type: none"> □ 조영제 주입 전 혈청 크레아티닌 측정(eGFR): 반드시 할 필요는 없음
<p>*용어 정의 참고: 교란이 있는 케이스(confounded cases)</p>	<ul style="list-style-type: none"> □ 만약 두 가지의 다른 가돌리늄 조영제를 투여하였다면 둘 중 어떤 것이 신원성전신섬유증을 일으켰는지 확신할 수 없으며 이 경우를 “교란이 있다” 라고 표현함. 반대로, 가장 가능성이 있는 물질이 신원성전신섬유증을 일으킨 경우 교란이 없는 상황이라 함.
<p>모든 환자군에 대한 권고안</p>	<ul style="list-style-type: none"> □ 모든 환자군에서 진단적인 결과를 얻기 위한 최소한의 농도를 사용할 것 □ 임상적으로 조영 증강 자기공명 영상검사의 적응증에 잘 맞는 환자의 검사를 거부하지 말 것 □ 항상 체내에 가돌리늄이 가장 적게 남는 물질을 사용할 것

3-2 신장의 유해반응

가돌리늄 조영제의 신독성은 꽤 오래 전부터 알려져 왔다. 가돌리늄 제제는 방사선 비투과성(radiodense)이고, 따라서 전산화단층촬영과 혈관조영술에서 요오드화 조영제 대신 방사선 불투명화(opacification)를 위해 사용될 수 있다. 그러나 X-선을 동일하게 감쇠시키는 용량에서 가돌리늄 조영제가 요오드화 조영제 보다 신독성이 더 심하기 때문에, 혈관 조영술이나 전산화단층촬영(CT) 같은 검사에서는 사용하면 안 된다. 혈관조영술이나 전산화단층촬영에서 가돌리늄 조영제를 사용하는 경우는 전 세계 어디에도 없다.

많은 연구들에 의하면 신장이 손상된 환자에서 자기공명영상(MRI)용 가돌리늄 조영제의 사용은 신장에 안전하다. 만성 신질환을 가진 환자에게 자기공명영상은 찍지 않고 가도부트롤(gadobutrol)만 정맥 주사한 경우에도 마찬가지로 결과를 보였다.

가돌리늄 조영제의 신장 유해반응(non-organ specific)

□ 자기공명 검사

- 공인된 용량을 사용한 경우 신독성이 나타날 위험은 아주 낮음
- 신기능이 떨어진 환자의 경우 3-1. 신원성전신성염증 부분을 참고

□ 방사선학적(X-선) 검사

- 신장이 손상된 환자에게는 방사선 검사 용으로 가돌리늄 조영제를 사용하면 안됨
- X-선을 동일하게 감쇠할 수 있는 용량을 사용한 경우 가돌리늄 조영제가 요오드화 조영제보다 더 신독성이 강함

□ 메트포르민을 복용중인 환자에서 가돌리늄 조영제 사용

- 메트포르민을 복용중인 당뇨병자에게 가돌리늄 조영제를 투여하는 경우 특별한 주의를 요하지 않음

4. 기타 유해반응들

4-1 혈관 외 유출

혈관 외 유출은 28,000회 중 0.05%에서 발생하였다. 동물을 이용한 실험실적 연구에서는 gadopentetate dimeglumine과 gadoteridol 모두 같은 부피의 요오드화 조영제에 비해 피부와 피하조직에 미치는 독성이 낮다. 자기공명 영상을 위해 일반적으로 사용되는 적은 부피의 조영제는 구획중후군 발생 가능성 또한 낮다. 이러한 이유로 혈관 외로 유출된 조영제에 의해 심각한 손상을 입는 경우는 매우 드물다. 비이온성 자기공명 조영제는 gadopentate dimeglumine 과 같은 고장성 물질에 비해 증상을 일으킬 정도의 혈관 외 유출이 적다.

4-2 임신과 수유

임신과 수유 시 주의 사항	가돌리늄 조영제
임신	<ul style="list-style-type: none"> ▣ 임산부에게 조영 증강 자기공명 영상검사가 반드시 필요한 경우, 가장 안정적인 가돌리늄 조영제(거대고리형 킬레이트)를 가능한 가장 낮은 용량으로 사용 할 수 있음 ▣ 임산부에게 가돌리늄 조영제를 사용한 후 신생아 검사는 필요하지 않음
수유	조영제 주입 후 24시간 동안 모유수유는 피할 것
신장 기능이 손상된 산모에서 임신 혹은 수유	가돌리늄 조영제를 사용하지 말 것

4-3 낮적혈구병 환자에서 가돌리늄 조영제의 안정성

자기공명영상의 적혈구에 미치는 영향에 대한 초기 실험실적 연구에 의하면 완전히 환원된 낮적혈구가 자기장에 대해 수직으로 정렬될 수 있다. 이렇게 되면 낮적혈구가 작은 혈관을 통과하기 어렵고 따라서 낮적혈구 환자들에서 혈관폐쇄와 관련된 합병증이 발생할 수 있다. 가돌리늄 조영제의 정맥주사가 낮적혈구의 정렬을 강화하고, 따라서 추가적으로 혈관 폐쇄 합병증의 위험을 높아진다는 가설은 미국식품의약국(FDA)에서 두 가지의 가돌리늄 조영제(gadoversetamide [OptiMARK, Mallinckrodt], gadoteridol [Prohance, Bracco Diagnostics])의 미국 내 사용을 허가할 때 약물정보(2009년 당시)에서 언급하고 있다.

그렇지만 현재까지 낮적혈구병 환자에서 가돌리늄 조영제에 의한 혈관폐쇄 합병증은 아직 보고가 없고 임상적으로 의미가 있는 용혈도 관찰되지 않았다. 따라서, 가돌리늄 조영제를 낮적혈구병 환자에서 사용하길 망설일 필요는 없다. 그러나 낮적혈구병이 아닌 환자와 마찬가지로 가돌리늄 조영제는 적응증이 되는 경우에만 사용해야 한다.

4-4 카테콜아민 생성 종양

크롬친화세포종(pheochromocytoma), 부신경절종(paraganglioma)	
카테콜아민 생성 종양이 생화학적 검사 및 임상적으로 의심되어 위치를 파악하기 위한 MR 촬영을 할 때	<ul style="list-style-type: none"> □ 가돌리늄 조영제는 어떠한 종류를 사용해도 무방함(이온화, 비이온화) □ 정맥주사 조영제 주입 전: 검사를 의뢰하는 의사의 처방으로 경구투여 알파차단제 및 베타차단제를 복용한 후 혈압 등의 생체징후가 안정화 된 상태에서 검사를 시행해야 함. 주사용 알파차단제인 페녹시벤자민의 추가적인 투여는 필요하지는 않음 □ 신동맥/부신동맥 내 조영제 주입: 대개의 경우 금기임. 불가피할 경우 검사를 의뢰하는 의사의 처방으로 경구투여 알파차단제 및 베타차단제를 복용한 후 혈압 등의 생체징후가 안정화 된 상태에서 검사를 시행해야 함. 의사 감독하에 주사용 알파차단제인 페녹시벤자민의 추가적인 투여가 필요할 수 있으나 주사제는 현재 국내에서는 유통되고 있지 않음
우연히 발견된 부신 종양에 대한 CT 촬영을 할 때	<ul style="list-style-type: none"> □ 임상적으로 카테콜아민 생성 종양이 의심되지 않는다면 우연히 발견된 부신 종양의 경우 특별한 전처치는 필요 없음

4-5 요오드화 조영제에 대한 유해반응이 있는 경우

- MR 조영제와 CT용 요오드화 조영제는 서로 화학구조 및 성질이 다르기 때문에 한 조영제 군에 유해반응이 발생하더라도 다른 조영제 군에 유해반응이 똑같이 나타날 확률은 매우 낮다.
- 특히 알레르기 교차 발생의 위험이 없기 때문에 요오드화 조영제에 심한 알레르기 반응이 나타났더라도 MR 조영제는 안전하게 사용할 수 있다.
- 단, 알레르기 및 천식이 양쪽 조영제 군의 알레르기 반응의 공통 위험인자이기 때문에 한쪽 조영제 군에 대한 알레르기 반응이 나타나는 것 자체가 다른 조영제 군의 알레르기 반응의 위험인자가 될 수는 있다. 하지만 이 경우 임상적으로 가돌리늄 조영제 사용을 피할 필요는 없다.

5. 임상검사 상호작용

일부 가돌리늄 조영제는 몇몇 칼슘 측정법에 의한 총 혈청 칼슘 수치를 변하게 한다. 여기서 중요한 점은 자기공명 조영제가 실제로 혈청 칼슘을 감소시키지는 않는다는 것이다. 자기공명 조영제는 검사에만 영향을 주고 이에 따라 검사실 칼슘 검사수치가 낮게 측정된다. 한 연구에 따르면 3가지 다른 검사법 중 한가지 검사법에서(올토-크레졸 프탈레인 검사) 4가지 가돌리늄 조영제 중 2가지에 의해 칼슘 수치의 일시적인 감소를 보였고, 감소된 정도와 기간은 혈중 가돌리늄 조영제의 농도와 밀접한 연관성을 보였다. 이러한 감소는 gadoversetamide와 gadodiamide의 주입 후에 관찰되었고, gadopentate dimeglumine이나 gadoteridol에서는 관찰되지 않았다.

6. 검사 전 확인사항

1. 과거에 자기공명영상 조영제 사용 후 중등도 또는 중도 유해반응이 발생했던 병력

예 아니오

2. 치료가 필요했던 알레르기 질환의 병력

예 아니오

3. 천식의 병력

예 아니오

4. 말기콩팥병의 상태($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 또는 현재 투석 여부

예 아니오

5. 현재 급성신손상 또는 만성콩팥병의 상태($eGFR 30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)

예 아니오

7. 참고문헌

1. American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media, version 7. Available at: http://www.acr.org/secondarymainmenucategories/quality_safety/contrast_manual.aspx. Published 2010. Accessed July 3, 2011.
2. An WS, Nephrogenic Systemic Fibrosis. Korean J Nephrol. 201;30(1):125-128.
3. Brockow, K., et al., Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. Allergy, 2009. 64(2): p. 234-41.
4. Brockow, K. and J. Ring, Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. Chem Immunol Allergy, 2010. 95: p. 157-69.
5. Brockow, K. and J. Ring, Anaphylaxis to radiographic contrast media. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2011. 11(4): p. 326-31.
6. Caimmi, S., et al., Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. Clin Exp Allergy, 2010. 40(5): p. 805-10.
7. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Media, version 7. Available at: <http://www.esur.org/Contrast-media.51.0.html>. Published 2009. Accessed July 3, 2011.
8. Goksel, O., et al., Hypersensitivity reactions to contrast media: prevalence, risk factors and the role of skin tests in diagnosis - a cross-sectional survey. Int Arch Allergy Immunol, 2011. 155(3): p. 297-305.
9. Gomi, T., et al., Are there any differences in acute adverse reactions among five low-osmolar non-ionic iodinated contrast media? European radiology, 2010. 20(7): p. 1631-5.
10. Hong MH, et al., A case of nephrogenic systemic fibrosis after gadolinium-based contrast agent injection. Korean J Med. 2010;78(1):127-131.
11. Kim, S.H., et al., Outcomes of premedication for non-ionic radio-contrast media hypersensitivity reactions in Korea. Eur J Radiol, 2010.
12. Kim, S.S., et al., Adverse Reactions to Radio-Contrast Media in Computed Tomography (CT) in General Population: Incidence and Clinical Features. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol, 2007. 27(3): p. 157-161.
13. Koo TH, et al., A case of nephrogenic systemic fibrosis following gadolinium exposure in a peritoneal dialysis patient. Korean J Med. 2010;78(4):507-511.

14. Mayorga, C., et al., In vitro diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010. 20(2): p. 103-9.
15. Simons, F.E., et al., World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 127(3): 587-93. e1-22.
16. Stacul F., et al., Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2011. Aug [Epub ahead of print]
17. Wolf, G.L., R.L. Arenson, and A.P. Cross, A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects. *AJR Am J Roentgenol*, 1989. 152(5): p. 939-44.
18. Jun JW. et al. Immediate hypersensitivity reaction to Gadolinium-based MR contrast Media. *Radiology*, 2012; 264(2):414 - 422.
19. Thomsen H. et al., Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrastmedia: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. (Epub ahead of print)

8. 부록: 2010년 식약청 안전성 서한

의 약 품 안 전 성 서 한

- 발행일자: 2010. 9. 13.
- 관련 제품
 - 제품명: “마그네비스트주사(가도펜테틴산메글루민)” [수입자: 바이엘코리아(주)] 등 16개 품목 (붙임 참조)
 - 성분명: 가도펜테틴산메글루민(Gadopentetate Meglumine) 등 7개 성분
 - 효능·효과: 자기공명영상(MRI) 조영제
- 주요 내용
 - 미 FDA, 가돌리늄(Gadolinium) 함유 조영제에 대하여, 급·만성 중증 신장에 환자에서 “신원성전신섬유증(NSF)”의 발생 위험 경고 및 일부 성분 사용 금지 권고
- 정보 단계: 평가 중

국민보건증진을 위하여 일선에서 불철주야 애쓰시는 선생님들의 노고에 감사드립니다.

최근 미 FDA에서는 자기공명영상(MRI)에 사용되는 가돌리늄(Gadolinium) 함유 조영제, 급성 및 만성 중증 신장에 환자(<30 mL/min/1.73 m²)에서 “신원성전신섬유증(NSF)”을 유발할 수 있다는 안전성 정보를 공지하고 해당 제품 제조업소로 하여금 제품 라벨 경고항에 동 사항을 반영하여 개정할 것을 권고하였다고 발표하였습니다.

이는 미 FDA가 가돌리늄 함유 조영제에 대한 안전성 자료를 검토한 결과,

급성 및 만성 중증 신장에 환자(<30 mL/min/1.73 m²)에서 “신원성전신섬유증(NSF)”이 발생할 수 있고, 특히 “가도펜테틴산메글루민”, “가도디아마이드” 및 “가도베르세타미드” 함유 제제에서 “신원성전신섬유증(NSF)”의 발생 위험성이 가장 높을 수 있어 이들 환자군에 대하여는 사용을 금지할 것을 권고하였습니다.

참고로, 국내에는 “가돌리늄 함유 조영제”로서 바이엘코리아(주) “마그네비스트(가도펜테틴산메글루민)” 등 7개 성분의 16개 품목이 허가되어 있으며, 국내 허가사항 경고항에 급성 및 만성 중증 신장에 환자(<30 mL/min/1.73 m²)에서 “신원성전신섬유증(NSF)”의 발생 위험에 대해 기반영되어 있으나, “가도펜테틴산메글루민”, “가도디아마이드” 및 “가도베르세타미드” 함유 제제에서 이러한 환자군에 대하여 사용금지 사항은 명확하게 반영되어 있지 않습니다.

이에 우리청에서는 해당 품목의 관련 안전성 자료를 조속한 시일 내에 검토한 후 허가사항 변경 등 조치를 취할 계획임을 알려드립니다.

아울러 우리청에서는 미 FDA가 제시한 환자 및 의료전문가를 위한 추가 정보를 다음과 같이 알려드리니, 동 제제의 안전한 사용을 위하여 의사·약사 선생님들께서는 처방·투약시 대상 환자 등이 이러한 내용에 충분히 유의하여 사용할 수 있도록 처방·투약 및 복약지도하여 주실 것을 당부 드립니다.

<환자를 위한 정보>

- 신원성전신섬유증(NSF)은 가돌리늄 함유 조영제 사용과 관련하여 드물게 나타나는 심각한 부작용임을 알려드립니다.
- 신원성전신섬유증(NSF)은 정상적인 신기능 환자에게서는 보고되지 않았습니다.
- 신장 질환이 있고 조영 MRI 또는 MRA를 해야 할 경우 가돌리늄 함유 조영제 사용 필요성에 대해 의료전문가와 상의하십시오.
- 신장 질환이 있을 경우, 가돌리늄 함유 조영제를 투여한 후에 다음의 증상이 나타나면 즉시 의료전문가와 상담하십시오. (증상: 화상, 가려움, 부종, 피부 각화 및 경화, 검붉은 반점, 관절 경직으로 인한 움직임 장애, 구부리거나 펴기 어려움, 관절 및 늑골 통증, 근육 약화)

<의료전문가를 위한 정보>

- 환자에게 투여한 가돌리늄 함유 조영제와 그에 대한 용량을 기록하십시오.
- 가돌리늄 함유 조영제를 투여할 경우 권고 용량을 초과해서는 안됩니다. 가돌리늄 함유 조영제가 체내에서 배설될 수 있도록 충분한 시간을 갖습니다. 신장 손상 환자의 경우에는 가돌리늄 함유 조영제의 배설 반감기가 연장될 수 있습니다. 간과 담으로 상당량 배설되는 가돌리늄 함유 조영제의 경우 간부전증으로 인해 배설 시간이 연장될 수 있습니다.
- 혈액 투석법을 받는 환자의 경우 조영제의 체내 배설을 원활히 하기 위하여 의사는 가돌리늄 함유 조영제 투여 이후에 즉각적인 혈액 투석을 고려할 수 있습니다. 신원성전신섬유증(NSF) 예방에 대한 혈액 투석법의 효과는 아직 알려지지 않았습니다.
- 신장질환 환자에게 가돌리늄 함유 조영제 투여 이후 다음과 같은 증상이 나타날 경우 의료전문가에게 연락을 취하도록 권고하십시오. (증상: 화상, 가려움, 부종, 피부 각화 및 경화, 검붉은 반점, 관절 경직으로 인한 움직임 장애, 구부리거나 펴기 어려움, 관절 및 늑골 통증, 근육 약화)

끝으로, 동 건과 관련하여 궁금한 사항이 있거나 동 품목과의 관련성이 의심되는 유해사례 등을 인지하시는 경우에는 우리청(의약품안전정보TF팀, 전화: 02-3156-8040, 팩스: 02-3156-8176, 이메일: adr@korea.kr, 홈페이지: <http://ezdrug.kfda.go.kr> 의약품 부작용 보고)에 알려 주시기 바랍니다. 감사합니다.

2010. 9. 13.

식품의약품안전청
의약품안전국장
장 병원

의약품 허가사항 변경지시 통보

1. 귀 회의 무궁한 발전을 기원합니다.
2. 관련근거: 식품의약품안전청 의약품안전정보팀-156호(2011.1.20)
3. 식품의약품안전청에서는 최근 미FDA의 가돌리늄 함유 조영제에 대한 신원성전신섬유증(NSF) 위험 증가와 관련한 급·만성 신질환자 투여 금기 추가 등 유럽 EMA의 항악성 종양제 수니티닙 제제 관련 턱뼈 괴사 위험 증가 등 안전성 정보가 있어,
4. “가도디아마이드 단일제(주사제)” 등 5개 제제의 안전성 정보 평가 결과에 따라 약사법 제76조 제 1항 단서규정, 같은 법 시행규칙 제88조제1항 단서규정 및 “의약품등안전성정보관리규정(식약청고시 제2009-208호, ‘09.12.22)”에 의거 8개 회사 15개 품목의 허가사항(사용상의 주의사항)을 통일조정하였음을 알려온 바,
5. 붙임의 내용을 귀회 소속 회원들에게 널리 전파하여 회원들이 관련 업무에 참고할 수 있도록 협조하여 주시기 바랍니다.

※ 붙임 자료는 식약청 홈페이지(www.kfda.go.kr)의 상단 ‘정보마당-KFDA분야별서비스-의약품’에서 내려받으실 수 있음.

- 붙임: 1. 허가사항 변경지시 내용 1부.
2. 해당업소 및 품목현황 1부.
3. 안전성정보처리 요약 1부. 끝.

〈분류번호 721〉

[허가사항 변경지시(정보처리) (의약품안전정보팀-157, 2011.01.20)]

도디아마이드 단일제(주사)

(Gadodiamide)

▶사용상의 주의사항

(주사제)

1. 경고

- 1) 급성 또는 만성 중증 신장애 환자($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), 간-콩팥 증후군으로 인한 급성 신손상 환자, 간이식 수술 전후의 급성신손상 환자에서, 가돌리늄계 조영제 투여는 신원성전 신섬유증(NSF: Nephrogenic Systemic Fibrosis)의 발생 위험성을 증가시킨다. NSF는 피부, 근육, 내장기관에 영향을 미치는 소모성 질환이며 때로는 치명적이다. 그러므로 이러한 환자들에게는 가도디아마이드를 투여하지 않는다. 가돌리늄계 조영제를 투여하는 모든 환자들에 대하여 병력과 임상병리 검사결과를 확인하여 신장애가 있는지 확인해야 하고, 허가된 용량을 초과하여 사용하지 않도록 주의한다. 또한 재투여해야 할 경우 이전에 투여된 조영제가 배설 되도록 충분한 시간을 둔 후 재투여한다.
- 2) 척수강 내 투여 시 중증의 이상반응이 나타날 수 있으므로 척수강 내에는 투여하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분, 가돌리늄계 조영제에 대한 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 인공심박동기, 자성 임플란트, 강자성 혈관 클립 등 MRI촬영의 일반적인 금기 환자
- 3) 급성신장손상환자 또는 만성 중증 신장애 환자($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)
- 4) 4주 미만 신생아

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 다음 환자에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 특별히 필요한 경우에는 신중히 투여한다.
 - ① 극도의 전신 쇠약 환자
 - ② 기관지천식 환자(쇼크, 아나필락시양 반응 등의 중증 이상반응이 나타날 수 있다.)
 - ③ 중증 간장애 환자(간기능이 악화될 수 있다.)

- 2) 본인 또는 가족이 기관지천식, 발진, 두드러기 등의 알레르기를 일으키기 쉬운 체질인 환자
- 3) 약물 과민반응의 병력이 있는 환자
- 4) 간질 등 경련성 질환의 병력이 있는 환자(경련이 나타날 수 있다.)
- 5) 심혈관계 질환 환자(과민반응의 중증도가 증가하고, 치명적일 수 있다.)
- 6) 신장에 환자
- 7) 고령자
- 8) 소아

4. 이상반응

1) 이 약과 관련된 중대한 이상반응은 다음과 같다.

- ① 외국의 시판 후 이상반응 보고에 의하면, 중증 신장애 환자에서 가돌리늄계 조영제의 1회 투여 및 반복 투여 모두에서 NSF가 발생했음이 확인되었다. 보고된 NSF 사례 모두에서 특정 조영제의 투여가 확인된 것은 아니었다. NSF가 보고된 약물은 가도디아마이드, 가도펜 테틴산디메글루민, 가도베르세타미드 등이다. 또한 가도디아마이드와 가도베네이트디메글루민을 순차적으로 사용한 경우와 가도디아마이드와 가도테리돌을 순차적으로 사용한 경우에 NSF가 발생한 사례도 있다. 각 가돌리늄계 조영제의 NSF 보고례수가 다양한 것은 여러 요인이 복합된 것일 수 있다. 이 요인들에는 일부 가돌리늄계 조영제의 제한적 사용, NSF 사례의 과소보고(under-reporting), 조영제의 특성, 환자에 대한 전체적인 가돌리늄계 조영제 사용이력의 부족 등이 포함될 수 있다.

NSF의 증상은 다음과 같다:

- 피부: 화끈감, 가려움, 적색 또는 어두운 반점, 종창(swelling), 경화, 강직(tightening)
- 눈: 눈 흰자위에 황색 반점
- 뼈, 관절, 근육: 관절 강직(stiffness); 팔, 손, 다리, 발 등의 움직임 장애, 둔부·뼈 또는 늑골의 심부통, 근무력증

- ② 드물게 쇼크(지연성 포함)을 일으킬 수 있으므로 충분히 관찰하고 실신, 의식소실, 호흡곤란, 호흡정지, 심정지 등의 증상이 나타나면 적절한 처치를 한다.
- ③ 아나필락시양 반응: 드물게 호흡곤란, 인·후두부종, 얼굴부종 등 아나필락시양 반응(지연성 포함)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 필요 시 적절한 처치를 한다.
- ④ 경련발작이 나타날 수 있으므로, 충분히 관찰하고 필요 시 항경련제를 투여하는 등 적절한 처치를 한다.

- 2) 과민반응: 때때로 두드러기, 드물게 발진, 홍조, 가려움이 나타날 수 있다.
- 3) 순환기계: 혈압저하, 심부전, 심부혈전정맥염, 가슴통증, 허혈심장질환 환자에서의 심근경색, 드물게 심계항진, 부정맥이 나타날 수 있다.
- 4) 호흡기계: 목의 자극감, 비염, 천식, 드물게 기침, 호흡곤란이 나타날 수 있다.
- 5) 소화기계: 혈변, 복통, 트림, 때때로 구역, 구토, 드물게 구갈, 설사가 나타날 수 있다.
- 6) 정신신경계: 떨림, 피로감, 무력감, 실신, 때때로 두통, 어지러움, 드물게 마비, 맛이나 냄새의 변화, 졸음, 지각이상, 불안감이 나타날 수 있다.
- 7) 혈액계: 때때로 백혈구 증가, 드물게 혈소판 감소가 나타날 수 있다.
- 8) 간장: AST/ALT의 상승, 간기능 이상이 나타날 수 있다.
- 9) 투여부위: 주사부위의 국소적인 압박감 또는 통증이 나타날 수 있다.
- 10) 자율신경계: 혈관확장이 나타날 수 있다.
- 11) 신장: 가역적인 급성신손상, 드물게 BUN 상승, 혈청크레아티닌 상승이 나타날 수 있다.
- 12) 기타: 이명, 땀 과다, 시력이상, 때때로 전신적인 온열감, 냉감, 근육통, 드물게 혈청철 저하, 혈청칼륨 상승, 관절통이 나타날 수 있다.
- 13) 다른 MRI 조영제의 경우에서와 마찬가지로 매우 드물게 이 약의 투여로 경련이 나타났으나 약물과의 관련성은 확인되지 않았다.
- 14) 임상시험에 참여한 환자 중 1명에서 일시적인 신부전이 나타났다. 이 환자는 이 약을 주사하기 22시간 전에 척수강조영을 위한 X선 조영제를 투여받았다. 약물과의 관련성은 확인되지 않았다.
- 15) 시판 후 6년 동안 국내에서 1,729명의 환자를 대상으로 이 약의 재심사를 위한 사용성적조사를 실시한 결과, 6명에서 8건(0.46%)의 이상반응이 다음과 같이 보고되었다.
 - ① 소화기계: 구역, 복부불쾌감 등 5건(0.29%)
 - ② 기타: 가려움, 어지러움, 홍조 등 3건(0.17%)

5. 일반적 주의

- 1) 가돌리늄계 조영제의 반복 투여나 허가된 용량보다 고용량을 사용하는 것은 NSF 위험을 증가시키는 요인이 될 수 있다. 혈액투석 중인 환자는 가돌리늄계 조영제의 배설을 촉진하기 위해 조영제 투여 직후 혈액투석을 고려해 볼 수 있다. 혈액투석으로 가돌리늄계 조영제의 배설이 촉진된다는 문헌 보고가 있다. 1~3회 투석 후 평균 가돌리늄계 조영제의 배설율은 각각 78%, 96%, 99%이었다. 그러나 혈액투석이 NSF를 예방하는지 여부는 잘 알려져 있지 않다. 가돌리

높게 조영제를 투여하기 전에 병력이나 신기능 검사를 통해 환자의 신기능을 점검한다. 경중 ~ 중등도의 신기능 장애 및 정상 신기능 환자에서의 NSF 발생 위험은 알려지지 않았다. NSF 위험이 높은 환자들은 가돌리늄계 조영제를 투여한 후 NSF와 관련된 임상 증상을 장기간 추적 관찰할 필요가 있다.

- 2) 중증이며 생명을 위협할 수도 있는 치명적인 쇼크나 아나필락시양 반응 등의 중증 이상반응의 유발가능성을 고려하여 적절한 약물과 응급처치기구를 즉시 사용할 수 있도록 조치해 놓아야 하고, 응급조치방법을 잘 숙지하고 있어야 한다. 중증 이상반응은 대부분 투여 후 30분 이내에 나타나므로 투여 후 적어도 30분간 환자를 관찰해야 한다. 드물게 수 시간~수 일 후에도 지연성 이상반응이 나타날 수 있다.
- 3) 조영제 사용은 특별한 시설을 갖춘 곳에서 숙련되고 경험있는 전문가의 지시 하에서 실시해야 한다.
- 4) 과민반응이나 천식 및 기타 알레르기 질환의 병력이 있는 환자에게 투여할 경우 특히 주의하고, 이러한 환자에게 조영제를 사용해야 할 경우 알레르기 반응의 가능성을 피하거나 최소화하기 위해서 항히스타민제나 코르티코이드를 전투여할 수 있다. 이런 전투여로 생명을 위협하는 반응을 예방할 수는 없으나, 발생 빈도와 증상의 중증도를 줄일 수는 있다.
- 5) 신장애 환자는 이 약의 배설반감기가 지연된다. 이런 환자에 대한 반복투여에 관한 정보가 부족하므로 7일 이내에 재투여하지 않도록 한다.

6. 상호작용

베타차단제를 투여받고 있는 환자는 이 약으로 인한 과민반응이 발생하는 경우 심혈관계의 보상 작용이 줄어들어 과민반응이 악화될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 토끼를 이용한 배자-태자 발달시험에서 1일 0.5 mmol/kg을 13일간 투여(사람 용량의 약 0.6배)한 후 사지의 구부러짐과 골격기형의 빈도가 증가하였는데, 이는 이 약의 모체에 대한 독성으로 모체의 체중이 감소한 것 때문으로 보인다. 반면, 랫트를 이용한 시험에서는 1일 2.5 mmol/kg을 10일간 투여(사람 용량의 1.3배)한 후 태자기형은 관찰되지 않았다.
- 2) 임부에 대한 적절한 연구가 수행되지 않았으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 3) 이 약은 극소량(1% 미만)이 모유로 이행되는 것이 보고되었으므로, 수유부에게 투여할 경우

에는 이 약 투여 후 적어도 24시간 동안 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

- 1) 이 약은 4주 미만의 신생아나 중증 신장장애가 있는 소아에게 투여되어서는 안된다.
- 2) 신기능이 미성숙된 영아는 이 약의 배설이 지연될 가능성이 있으므로 이러한 환자에게 가도디 아마이드는 신중히 고려된 후에 투여되어야 하며 사용한 후에는 주의깊게 관찰해야 한다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 주로 신장으로 배설되는데, 일반적으로 고령자는 신기능이 저하된 경우가 많아 높은 혈중 농도가 지속될 위험이 있고 이상반응이 나타나기 쉬우므로, 용량 및 투여간격에 유의하여 신중히 투여한다.

10. 임상검사치에의 영향

- 1) 이 약은 병원에서 전문적으로 사용하는 몇몇 비색법에 의한 혈청 칼슘치의 측정을 방해한다. 또한 다른 전해질(예: 철이온)의 측정을 방해할 수 있으므로 이 약을 투여한 후 12~24시간 내에 이러한 측정을 하는 것은 권장되지 않는다. 만약 이러한 측정이 필요한 경우에는 다른 방법을 권한다.
- 2) 이 약 투여 후 몇몇 환자에서 혈청 철함량의 일시적인 상승(대부분의 경우 정상 범위 내)이 나타났다. 이것의 임상적 유의성은 아직 알려지지 않았으며 이 현상이 나타난 환자들에게서 특별한 다른 증상은 나타나지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

과량투여의 임상사례는 보고된 바 없으나, 정상 신기능을 가진 환자에서는 급성 중독증상이 거의 나타나지 않는다. 과량투여 시 특별한 해독제는 없으나 대증요법을 실시하며, 혈액투석으로 제거할 수 있다.

12. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 주사기에 충전하여 1회 검사에만 사용하고 남은 용액은 폐기한다.
- 2) 이 약은 다른 약물과 직접 혼합해서 투여하지 않으며, 주사기와 주사침도 따로 사용하는 것이 바람직하다.

13. 기타

이 약의 발암 가능성을 평가하기 위한 장기간의 동물실험은 실시되지 않았다. 3회의 생체외 시험과 1회의 생체내 시험으로 행한 단기간의 유전자 독성은 음성으로 나타났다.

〈분류번호 421〉

[허가사항 변경지시(정보처리) (의약품안전정보팀-157, 2011.01.20)]

가도베르세타미드 단일제(주사)

(Gadoversetamide)

▶ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 급성 또는 만성 중증 신장애 환자($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), 간성 신증후군으로 인한 급성 신손상 환자, 간이식 수술 전후의 급성신손상 환자에서, 가돌리늄 조영제 투여는 신원성전신 섬유증(NSF: Nephrogenic Systemic Fibrosis)의 발생 위험성을 증가시킨다. NSF는 피부, 근육, 내장기관에 영향을 미치는 소모성질환이며 때로는 치명적이다. 그러므로 이러한 환자들에게는 가도베르세타미드를 투여하지 않는다. 모든 환자들에 대하여 병력과 임상병리 검사결과를 확인하여 신기능장애가 있는지 점검해야 하며, 가돌리늄 조영제를 투여할 때 허가된 용량을 초과하여 사용하지 않아야 한다. 또한 재 투여해야 할 경우 이전에 투여된 조영제가 배설되도록 충분한 시간을 둔 후 재 투여한다.
- 2) 탈산소화된 겸상 적혈구가 생체의 시험(*in vitro*)에서 자기장에 수직으로 정렬하는 것이 관찰되었으며 이는 생체내(*in vivo*)에서 혈관 폐쇄성 이상반응을 일으킬 수 있다. 상자성 조영제에 의한 자기모멘트의 증강은 겸상적혈구의 정렬을 더 증강시킬 수 있다. 겸상 적혈구 빈혈증이나 그 밖의 혈색소병증이 있는 환자들에 대한 이 약의 연구는 수행되지 않았다.
- 3) 용혈성 빈혈 환자를 대상으로 이 약 투여 후 용혈증가 가능성을 배제시킬 만한 충분한 연구가 수행되지 않았다.
- 4) 신기능부전환자, 알레르기, 과민증 등의 병력이 있는 환자의 경우 이 약 투여 후 수 시간동안 관찰되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 구성성분에 알레르기 또는 과민증이 있는 환자
- 2) 인공심박보조 조정기 착용 환자
- 3) 상자성 혈관용 클립 착용 환자
- 4) 급성 신장손상 환자 또는 만성 중증 신장애 환자($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)

5) 4주 미만의 신생아

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 신기능부전환자

이 약은 체내에서 사구체여과로 제거되며, 신기능부전환자에서 정상환자에 비해 소실반감기가 증가하는 것으로 조사되었다. 신기능부전환자에서의 용량조절은 연구되지 않았다.

2) 과민증 또는 알레르기 병력이 있는 환자(천식 또는 알레르기성 호흡계질환 포함)

3) 빈혈, 혈액소병증 또는 적혈구에 영향을 주는 질환이 있는 환자

4) 발작 환자

5) 심혈관 질환이 있는 환자

4. 이상반응

1) 외국의 시판 후 이상반응 보고로부터 가돌리늄 조영제의 1회 투여 및 반복 투여 모두에서 NSF가 발생했음이 확인되었다. 보고된 NSF 사례 모두에서 특정 조영제의 투여가 확인된 것은 아니었다. 조영제가 확인된 사례 중에는 가도디아마이드가 가장 많았고, 그 다음으로 가도펜테탄산디메글루민, 가도베르세타미드 순이었다. 또한 가도디아마이드와 가도베네이트디메글루민을 순차적으로 사용한 경우와 가도디아마이드와 가도테리돌을 순차적으로 사용한 경우에 NSF가 발생한 사례도 있다. 각 가돌리늄 조영제의 NSF 보고예수가 다양한 것은 여러 요인이 복합된 것일 수 있다. 이 요인들에는 일부 가돌리늄조영제의 제한적 사용, NSF 사례의 과소 보고(under-reporting), 조영제의 특성, 환자에 대한 전체적인 가돌리늄 조영제 사용이력의 부족 등이 포함될 수 있다.

2) NSF의 증상은 다음과 같다:

- ① 피부: 작열감, 가려움, 적색 또는 어두운 반점 피부 팽윤(swelling), 경화, 강직(tightening)
- ② 눈: 눈 흰자위에 황색 반점
- ③ 뼈, 관절, 근육: 관절 강직(stiffness); 팔, 손, 다리, 발 등의 움직임 장애 둔부 뼈 또는 늑골의 심부통, 근무력증

3) 이 약을 투여 받은 1,309명의 피험자 중, 460명(35%)에서 총 997건의 이상반응이 보고되었으며, 위약을 투여 받은 46명의 피험자 중 22명(47.8%)에서 총 81건의 이상반응이 발생 하였다.

① 사망 1건 및 중증 이상반응 8건 중 6건은 기저질환과 관련이 있었다. 중증 이상반응 8건 중 2건은 원인을 알 수 없는 지속적인 감각이상과 마비였다.

② 가장 일반적인 이상반응은 두통(9.4%), 혈관확장(6.4%), 미각이상변화(6.2%), 어지러움(3.7%), 구역(3.2%), 감각이상(2.2%)이었다.

- 표: 이 약을 투여 받은 환자 중 1% 이상에서 발생한 이상반응이상반응의 종류유티마크(N = 1309) 1개 이상의 이상반응이 발생한 환자수460 (35.1%) 총 이상반응수997주사와 관련하여 불편함을 느낀 환자수345 (26.4%) 전신193 (14.7%) 두통123 (9.4%) 복부통증24 (1.8%) 무력증20 (1.5%) 요통16 (1.2%) 통증13 (1.0%) 심혈관계103 (7.9%) 혈관확장84 (6.4%) 소화기계99 (7.6%) 구역42 (3.2%) 설사25 (1.9%) 소화불량16 (1.2%) 주사부위35 (2.7%) 주사부위 반응20 (1.5%) 근골격계18 (1.4%) 신경계109 (8.3%) 어지러움증49 (3.7%) 이상감각29 (2.2%) 호흡기계46 (3.5%) 비염20 (1.5%) 피부와 부속기37 (2.8%) 특이감각기96 (7.3%) 미각이상변화81 (6.2%) 이 약을 투여 받은 환자 중 1% 이상에서 발생한 이상반응은 다음 표와 같다. 이 약 투여 후에 발생한 이상반응의 95.8%는 경증 또는 중등도였다.

③ 1% 미만으로 발생한 이상반응은 다음과 같다.

- 전신: 알레르기 반응, 안면부종, 발열, 감기 유사 증후군, 권태감, 점막탈락, 경부강직, 경부통증, 골반통, 발한 증가
- 심혈관계: 부정맥, 흉통, 고혈압, 저혈압, 창백, 가슴 두근거림, 실신, 빈맥, 혈관 경련
- 소화기계: 식욕부진, 식욕증가, 변비, 구갈, 삼기기 힘들, 트림, 방기, 타액증가, 목마름, 구토
- 혈액·림프계: 혈소판 감소증
- 대사·영양계: 크레아티닌 증가, 부종, 고칼슘혈증, 과혈당증, 저혈당증, 저나트륨 혈증
- 근골격계: 관절통, 다리경련, 근육통, 근무력증, 경련
- 신경계: 동요, 불안, 착란, 이인증(depersionalization), 복시, 근긴장이상, 환각, 긴장항진, 감각감퇴, 신경과민증, 졸음, 진전, 현훈
- 호흡기계: 천식, 기침, 호흡곤란, 비출혈, 객혈, 후두경련, 인두염, 부비강염, 목소리 변성
- 피부와 부속기: 적용부위 반응, 주사부위 부종, 다형성홍반, 소양증, 반점상-구진상, 소수포성, 대수포성 발진, 피부건조, 혈전성정맥염, 주사 부위염증, 담마진
- 특수감각기: 약시, 결막염, 청각과민증, 착(각)후각, 이명
- 비뇨기계: 배뇨곤란, 감뇨증, 빈뇨증

시판 후 조사(Post-marketing surveillance) 결과 및 건의 발작이 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 가돌리늄 조영제의 반복 투여나 허가된 용량 보다 고용량을 사용하는 것은 NSF 위험을 증가시키는 요인이 될 수 있다. 혈액투석중인 환자는 가돌리늄 조영제의 배설을 촉진하기 위해 조영제 투여 직후 혈액투석을 고려해 볼 수 있다. 혈액투석으로 가돌리늄 조영제의 배설이 촉진된다는 문헌 보고가 있다. 1~3회 투석 후 평균 가돌리늄 조영제의 배설율은 각각 78%, 96%, 99% 이었다. 그러나 혈액투석이 NSF를 예방하는지 여부는 잘 알려져 있지 않다. 가돌리늄 조영제를 투여하기 전에 병력이나 신기능 검사를 통해 환자의 신기능을 점검한다. 경증~중등도의 신기능 장애 및 정상 신기능 환자에서의 NSF 발생 위험은 알려지지 않았다. NSF 위험이 높은 환자들은 가돌리늄 조영제를 투여한 후 NSF와 관련된 임상 증상을 장기간 추적 관찰할 필요가 있다.
- 2) MRI 조영제의 사용을 포함하는 진단절차들은 이에 대한 철저한 지식과 필수훈련은 받은 의사의 감독하에 수행되어야 한다.
- 3) 조영제에 의한 심각한 반응에 대비하여 적절한 약제와 응급처치기구를 즉시 사용할 수 있도록 조치해 놓아야 한다.
- 4) 93명의 피험자를 대상으로 하여 이 약을 0.1 mmol/kg의 용량으로 투여하고, 투여 직후, 15분, 30분, 60분, 120분, 24시간에서 심전도를 측정된 결과, 15명에서 30~60 msec의 QT/QTc 연장이 발견되었으며, 3명에서 61 msec 이상의 QT/QTc 연장이 발견되었다. 이러한 결과는 악성 부정맥과 연관되지 않았으나 부정맥이 유발될 수 있는 환자들에서는 주의 하여야 한다.
- 5) 몇몇 상자성 조영제들은 비조영 MRI에서 발견된 병소의 영상화를 오히려 감소시킬 수 있으므로, 비조영 MRI 정보가 없는 상태에서 조영제를 사용한 MRI를 해석하는 경우에는 주의하여야 한다.
- 6) 다음의 환자는 의사에게 그 사실을 알린다.
 - 임신중이거나 수유중인 환자
 - 신기능부진 환자
 - 과민증 또는 알레르기 병력이 있는 환자(천식 또는 알레르기성 호흡계질환 포함)
 - 빈혈, 혈액소병증 또는 적혈구에 영향을 주는 질환을 가진 환자
 - 발작환자
 - 심혈관질환이 있는 환자
 - 다른 약물을 복용하고 있는 환자

6. 상호작용

다른 조영제 및 다른 약과의 상호작용은 연구되지 않았다.

7. 임부에 대한 투여

임부에서의 연구가 수행되지 않았으므로 이 약이 주는 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회할 경우에 한하여 사용한다.

8. 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약 투여 후 72시간까지 수유를 중단한다.
- 2) 153Gd-표지된 이 약을 0.1 mmol/kg의 용량으로 단회 정맥내 투여되었을 때, 수유중인 랫드의 유즙으로 이행되었다.

9. 소아에 대한 투여

18세 이하의 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

10. 임상검사치에의 영향

- 1) 혈중 철, 칼슘, 구리, 아연 이온 농도의 일시적인 변화가 관찰되었으나, 임상적인 유의성은 알려지지 않았다.
- 2) 이 약은 병원에서 일반적으로 사용하는 몇몇 비색법에 의한 혈청 칼슘치의 측정을 방해 한다.

11. 과량투여

- 1) 이 약의 과량투여에 대한 임상결과는 보고되지 않았다. 이 약의 과량투여시 모든 생체기능을 유지할 수 있도록 지시하고 적절한 대증요법을 행한다.
- 2) 신기능부전이 있어 배설이 지연되는 환자와 과량을 투여 받은 환자의 경우 혈액투석으로 조영제를 배설시킬 수 있다.

12. 취급상의 주의사항

- 1) 반드시 무균조작을 한다.
- 2) 이 약을 투여하기 전에 용액내에 미립자의 존재나 변색여부를 확인하여야 하며, 이상이 관찰된 약물은 사용하지 않도록 한다.

- 3) 다른 약이나 영양 수액제를 이 약에 섞거나, 같은 정맥 라인으로 투여하는 것은 이 약의 화학적 상반성(chemical incompatibility)을 야기시킬 수 있으므로 금한다.
- 4) 플라스틱 일회용주사기를 사용하여 투여하는 경우, 주사기에 이 약을 옮긴 후 바로 사용하여야 하며, 용량을 정확히 투여하기 위하여, 이 약 투여 후 같은 주사기를 이용하여 5 mL의 생리 식염수를 투여하여야 한다.
- 5) 이 약은 1회용이므로 사용하고 남은 약은 버린다.
- 6) 이 약은 얼리지 않는다.

13. 기타

1) 발암성 시험

이 약의 발암가능성을 평가하기 위한 장기간 동물시험은 수행되지 않았다.

2) 유전독성시험

in vitro 시험인 미생물을 이용한 복귀돌연변이시험, CHO세포를 이용한 염색체 이상시험중 대사활성법, 마우스 림포마 유전자 돌연변이시험 및 in vivo 시험인 설치류를 이용한 골수 소핵시험에서는 음성이었으나, in vitro 시험인 CHO세포를 이용한 염색체 이상시험 중 비대사활성법에서는 고용량 사용시 약한 양성을 나타내었다.

3) 생식·발생독성시험

(가) 수태능시험

- 랫드에서 2.0 mmol/kg/day (체표면적을 기준으로 임상용량의 약4배)의 용량으로 정맥내에 7주간 투여된 수태능시험에서 고환과 부고환에서 정모 세포의 비가역적인 감소와 퇴화, 수컷 수태능 이상이 나타났다. 이들 효과는 0.5 mmol/kg/day (체표면적을 기준으로 임상 용량)에서는 나타나지 않았다.
- 랫드에서 3.0 mmol/kg/day (체표면적을 기준으로 임상용량의 약 6배)의 용량으로 정맥내 28일간 투여된 시험에서 수컷 생식기 무게의 비가역적인 감소, 고환의 생식선상피 세포의 쇠퇴, 부고환에서의 생식세포의 존재, 정자수 감소가 나타났다. 이들 효과는 0.6 mmol/kg/day (체표 면적을 기준으로 임상용량)에서는 나타나지 않았다. 이들 효과는 개에 대한 비슷한 연구에서는 나타나지 않았다.
- 랫드에서 0.5~15 mol/kg (체표면적을 기준으로 임상용량~임상용량의 약 25배)의 용량으로 정맥내 단회 투여된 시험에서 투여 후 24시간 및 14일에서 수컷생식 기계에 이상반응을 발생시키지 않았다.

(나) 배·태자발생시험

- 이 약을 0.5 mmol/kg/day (체표면적을 기준으로 임상용량)로, 수컷에 12주 동안, 암컷에 5주 동안(임신기간을 포함하여) 투여한 결과, 신생자의 출생시 및 이유기 체중이 감소되었다.
- 이 약을 암컷 랫드에서 임신 7일에서 17일까지 4.9 mmol/kg/day (체표면적을 기준으로 임상용량의 약 10배)로 투여한 결과, 태자에서 평균태자의 무게 감소, 비정상적인 간엽형성, 흉골의 골화 지연, 행동발달 지연이 나타났다. 4.9 mmol/kg/day (체표면적을 기준으로 임상용량의 약 10배)의 투여용량에서 모체독성이 관찰되었다.
- 이 약을 임신 6일에서 18일까지 0.4 및 1.6 mmol/kg/day (체표면적을 기준으로 임상용량 및 임상용량의 약 4배)로 투여한 결과, 태자에서 앞다리 만곡 및 심혈관계 이상(흉곽동맥 기형, 중격 결손, 비정상적인 심실)이 나타났다. 이러한 영향은 0.1 mmol/kg/day (체표면적을 기준으로 임상용량의 약 0.3배)에서는 관찰되지 않았다. 모체독성은 관찰되지 않았다.

4) 항원성 시험: 동물을 이용한 항원성시험에서 매우 약한 항원성을 나타내었다.

〈분류번호 721〉

[허가사항 변경지시(정보처리) (의약품안전정보팀-157, 2011.01.20)]

가도펜테틴산메글루민/메글루민 복합제(주사)

(Meglumine Gadopentetate/Meglumine)

▶사용상의 주의사항

(주사제)

1. 경고

- 1) 급성 또는 만성 중증 신장애 환자($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), 간-콩팥 증후군으로 인한 급성 신손상 환자, 간이식 수술 전후의 급성신손상 환자에서, 가돌리늄계 조영제 투여는 신원성전 신섬유증(NSF: Nephrogenic Systemic Fibrosis)의 발생 위험성을 증가시킨다. NSF는 피부, 근육, 내장기관에 영향을 미치는 소모성 질환이며 때로는 치명적이다. 그러므로 이러한 환자들에게는 가도펜테틴산을 투여하지 않는다. 가돌리늄계 조영제를 투여하는 모든 환자들에 대하여 병력과 임상병리 검사결과를 확인하여 신장애가 있는지 확인해야 하고, 신장애 환자는 체중 $\text{kg당 } 0.2 \text{ mL}$ 를 초과하여 사용하지 않아야 한다. 또한 재투여해야 할 경우 이전에 투여된 조영제가 배설되도록 충분한 시간을 둔 후 재투여한다.
- 2) 척수강 내 투여 시 중증의 이상반응이 나타날 수 있으므로 척수강 내에는 투여하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분, 가돌리늄계 조영제에 대한 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 인공심박동기, 자성 임플란트, 강자성 혈관 클립 등 MRI촬영의 일반적인 금기 환자
- 3) 급성 신장손상 환자 또는 만성 중증 신장애 환자($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)
- 4) 4주 미만의 신생아

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 다음 환자에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 특별히 필요한 경우에는 신중히 투여한다.
 - ① 극도의 전신 쇠약 환자
 - ② 기관지천식 환자(쇼크, 아나필락시양 반응 등의 중증 이상반응이 나타날 수 있다.)
 - ③ 중증 간장애 환자(간기능이 악화될 수 있다.)

- 2) 본인 또는 가족이 기관지천식, 발진, 두드러기 등의 알레르기를 일으키기 쉬운 체질인 환자
- 3) 약물 과민반응의 병력이 있는 환자
- 4) 간질 등 경련성 질환의 병력이 있는 환자(경련이 나타날 수 있다.)
- 5) 심혈관계 질환 환자(과민반응의 중증도가 증가하고, 치명적일 수 있다.)
- 6) 신장에 환자
- 7) 고령자
- 8) 소아

4. 이상반응

1) 이 약과 관련된 중대한 이상반응은 다음과 같다.

- ① 외국의 시판 후 이상반응 보고에 의하면, 중증 신장애 환자에서 가돌리늄계 조영제의 1회 투여 및 반복 투여 모두에서 NSF가 발생했음이 확인되었다. 보고된 NSF 사례 모두에서 특정 조영제의 투여가 확인된 것은 아니었다. NSF가 보고된 약물은 가도디아마이드, 가도펜테틴산디메글루민, 가도베르세타미드 등이다. 또한 가도디아마이드와 가도베네이트디메글루민을 순차적으로 사용한 경우와 가도디아마이드와 가도테리돌을 순차적으로 사용한 경우에 NSF가 발생한 사례도 있다. 각 가돌리늄계 조영제의 NSF 보고례수가 다양한 것은 여러 요인이 복합된 것일 수 있다. 이 요인들에는 일부 가돌리늄계 조영제의 제한적 사용, NSF 사례의 과소보고(under-reporting), 조영제의 특성, 환자에 대한 전체적인 가돌리늄계 조영제 사용이력의 부족 등이 포함될 수 있다.

NSF의 증상은 다음과 같다:

- 피부: 화끈감, 가려움, 적색 또는 어두운 반점, 종창(swelling), 경화, 강직(tightening)
- 눈: 눈 흰자위에 황색 반점
- 뼈, 관절, 근육: 관절 강직(stiffness); 팔, 손, 다리, 발 등의 움직임 장애, 둔부·뼈 또는 늑골의 심부통, 근무력증

- ② 드물게 쇼크(지연 발생 포함)을 일으킬 수 있으므로 충분히 관찰하고 실신, 의식소실, 호흡곤란, 호흡정지, 심정지 등의 증상이 나타나면 적절한 처치를 한다.
- ③ 아나필락시양 반응: 드물게 호흡곤란, 인·후두부종, 얼굴부종 등 아나필락시양 반응(지연 발생 포함)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 필요 시 적절한 처치를 한다.
- ④ 경련발작이 나타날 수 있으므로, 충분히 관찰하고 필요 시 항경련제를 투여하는 등 적절한 처치를 한다.

- 2) 과민반응: 드물게 두드러기, 발진, 가려움, 안면홍조, 홍반이 나타날 수 있다.
- 3) 순환기계: 혈압상승, 안면창백, 드물게 심계항진, 혈압저하, 빈맥, 서맥, 부정맥, 혈전정맥염, 혈관확장, 협심증, 혈관미주신경 반응, 실신, 혈관부종이 나타날 수 있다.
- 4) 호흡기계: 천식발작, 신목소리, 드물게 기침, 재채기, 코막힘, 인·후두 불쾌감 및 자극증상, 쉼쉼거림, 기관지 경련, 폐부종, 청색증, 비염이 나타날 수 있다.
- 5) 정신신경계: 떨림, 마비, 때때로 두통, 어지러움, 미각장애, 드물게 격양, 언어장애, 후각장애, 감각이상, 방향감각장애, 편두통, 졸음, 착란, 혼수, 의식불명이 나타날 수 있다.
- 6) 자율신경계: 발한이 나타날 수 있다.
- 7) 소화기계: 복통, 침분비 증가, 때때로 구역, 구토, 드물게 구갈, 소화기계 불쾌감, 설사, 치통, 구강점막의 통증 및 지각장애, 타액분비과다가 나타날 수 있다.
- 8) 근골격계: 드물게 사지통증, 등통증, 관절통증, 관절 뻣뻣함이 나타날 수 있다.
- 9) 투여부위: 때때로 주사부위 냉감, 드물게 주사부위 화끈감, 열감, 통증, 피부반응(혈관의 유출, 경증 부종, 염증 및 조직괴사, 정맥염, 혈전정맥염)이 나타날 수 있다.
- 10) 비뇨기계: 드물게 요실금, 급박뇨가 나타날 수 있고 이전부터 신장애가 있던 환자에게 이 약을 투여 시, 혈청크레아티닌 상승, 급성신손상이 나타날 수 있으며, 이러한 위험은 용량의존적으로 나타난다. 투석 환자에게 이 약을 투여 시 발열, 떨림, CRP 증가와 같은 지연성의 일시적인 염증유사반응이 나타날 수 있다.
- 11) 간장: 간효소치의 일시적인 변화가 나타날 수 있다.
- 12) 기타: 권태감, 결막염, 결막충혈, 눈물, 발열, 추위, 흉부불쾌감, 무력감, 냉감, 드물게 가슴통증, 이명, 귀통증, 시각장애가 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

- 1) 가돌리늄계 조영제의 반복 투여나 허가된 용량보다 고용량을 사용하는 것은 NSF 위험을 증가시키는 요인이 될 수 있다. 혈액투석 중인 환자는 가돌리늄계 조영제의 배설을 촉진하기 위해 조영제 투여직후 혈액투석을 고려해 볼 수 있다. 혈액투석으로 가돌리늄계 조영제의 배설이 촉진된다는 문헌 보고가 있다. 1~3회 투석 후 평균 가돌리늄계 조영제의 배설율은 각각 78%, 96%, 99%이었다. 그러나 혈액투석이 NSF를 예방하는지 여부는 잘 알려져 있지 않다. 가돌리늄계 조영제를 투여하기 전에 병력이나 신기능 검사를 통해 환자의 신기능을 점검한다. 경증~중등도의 신기능 장애 및 정상 신기능 환자에서의 NSF 발생 위험은 알려지지 않았다. NSF 위험이 높은 환자들은 가돌리늄계 조영제를 투여한 후 NSF와 관련된 임상 증상을 장기간 추적

관찰할 필요가 있다.

- 2) 중증이며 생명을 위협할 수도 있는 치명적인 쇼크나 아나필락시양 반응 등의 중증 이상반응의 유발가능성을 고려하여 적절한 약물과 응급처치기구를 즉시 사용할 수 있도록 조치해 놓아야 하고, 응급조치방법을 잘 숙지하고 있어야 한다. 중증 이상반응은 대부분 투여 후 30분 이내에 나타나므로 투여 후 적어도 30분간 환자를 관찰해야 한다. 드물게 수 시간~수 일 후에도 지연성 이상반응이 나타날 수 있다.
- 3) 조영제 사용은 특별한 시설을 갖춘 곳에서 숙련되고 경험있는 전문가의 지시 하에서 실시해야 한다.
- 4) 과민반응이나 천식 및 기타 알레르기 질환의 병력이 있는 환자에게 투여할 경우 특히 주의하고, 이러한 환자에게 조영제를 사용해야 할 경우 알레르기 반응의 가능성을 피하거나 최소화하기 위해서 항히스타민제나 코르티코이드를 전투여할 수 있다. 이런 전투여로 생명을 위협하는 반응을 예방할 수는 없으나, 발생 빈도와 증상의 중증도를 줄일 수는 있다.
- 5) 조영제의 투여에 의한 과민반응이 나타나면 조영제 투여를 즉각 중단하고 필요 시 적절한 치료제를 정맥투여해야 하므로 조영제를 정맥투여할 때 유연한 내장 캐놀라를 사용하는 것을 권장한다.
- 6) 환자는 검사 2시간 전부터 금식하여야 한다.
- 7) 가능하면 환자가 누운 상태에서 조영제를 투여하고, 필요한 용량을 1회의 급속 정맥주사로 투여하며, 투여 즉시 MRI 촬영을 시작할 수 있다. 일반적으로 가장 적절한 영상은 이 약을 주사한 후 45분 동안 관찰할 수 있다.
- 8) MRI 촬영 전 인공심박동기나 자성 임플란트를 제거하는 등 MRI 촬영의 일반적인 안전규칙을 준수하여야 한다.
- 9) 이 조영제를 사용할 때는 T1 강조영상을 얻는 것이 바람직 하고, 0.14~1.5 테슬라(Tesla) 사이에서는 자장의 강도에 상관없이 이 약을 용법대로 사용한다.
- 10) 이 약이 운전 또는 기계 조작에 미치는 영향은 알려지지 않았다.

6. 상호작용

베타차단제를 투여받고 있는 환자는 이 약으로 인한 과민반응이 발생하는 경우 심혈관계의 보상 작용이 줄어들어 과민반응이 악화될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 랫트에게 사람치료용량의 12.5배를 10일간, 그리고 토끼에게 사람치료용량의 7.5배를 13일간 투여한 동물실험에서 약간의 태자 발육장애 및 골형성 장애가 관찰되었으나 기형발생은 관찰되지 않았다.
- 2) 임부에 대한 적절한 연구가 수행되지 않았으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 3) 이 약은 극소량(0.04% 이하)이 모유로 이행되는 것이 보고되었으므로, 수유부에게 투여할 경우에는 이 약 투여 후 적어도 24시간 동안 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

2세 이하 영·유아에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 주로 신장으로 배설되는데, 일반적으로 고령자는 신기능이 저하된 경우가 많아 높은 혈중 농도가 지속될 위험이 있고 이상반응이 나타나기 쉬우므로, 용량 및 투여간격에 유의하여 신중히 투여한다.

10. 임상검사치에의 영향

- 1) 이 약 투여 후 몇몇 환자에서 혈청 철, 빌리루빈의 일시적인 상승(대부분의 경우 정상 범위내)이 나타났다. 이것의 임상적 유의성은 아직 알려지지 않았으며 이 현상이 나타난 환자들에게서 특별한 다른 증상은 나타나지 않았다.
- 2) 조영제내에 포함된 유리 DTPA 성분의 영향으로 인해, 착물형성법(예: 바토펜탄트롤린)을 이용한 혈청 철 수치는 이 약 투여 후 24시간까지 감소할 수 있다.

11. 과량투여시의 처치

- 1) 과량투여의 임상사례나 그로 인한 중독 증상은 아직까지 보고된 바 없다.
- 2) 과량투여 시 이 약의 고삼투압 성질로 인하여 다음의 증상이 나타날 수 있다: 폐동맥압의 상승, 삼투성 이뇨, 과다혈량, 탈수
- 3) 신장에 환자는 신기능을 모니터링 해야 하고, 필요 시 혈액투석으로 제거할 수 있다.

12. 적용상의 주의

- 1) 바이알: 이 약은 사용 직전에 주사기를 이용하여 취해야 한다. 고무마개를 한 번 이상 관통하여 사용해서는 안되고, 1회 사용 후 남은 조영제는 폐기하여야 한다.
- 2) 프리필드 시린지: 프리필드 시린지(액이 충전된 주사기)는 검사 직전에 포장을 뜯고 주사 준비를 하며, 맨 끝의 마개는 사용 직전에 제거하며, 1회 사용 후 남은 조영제는 폐기하여야 한다.
- 3) 대용량 용기(>30 mL): 조영제는 자동주입기 또는 조영제가 균에 노출되지 않도록 입증된 과정으로 주입하여야 한다. 신생아와 소아에게는 자동주입기의 사용을 금한다.
 - ① 환자가 바뀔 때마다 교차감염을 막기 위해 주입기에서 환자에 연결된 튜브를 폐기하여야 한다.
 - ② 새로운 용기로 교체 시, 연결 튜브와 주입기의 모든 폐기 가능한 부품들을 폐기하여야 한다.
 - ③ 당일 검사 업무가 종료되면, 개봉하여 사용하고 남은 약은 주입기의 연결 튜브 및 모든 폐기 가능한 부품들과 함께 폐기하여야 한다.
 - ④ 기기 제조업자의 기타 추가 지시사항을 준수하여야 한다.
- 4) 배합 가능성에 대한 연구가 수행되지 않았으므로, 이 약을 다른 약물과 혼합투여하지 않는다.
- 5) 급속 정맥주사 시 일시적인 단맛이 나타날 수 있다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 이 약은 빛에 민감하므로, 바이알, 병 그리고 프리필드시린지를 외부포장상자 내에 보관한다.

해당업소 및 품목현황 1부.

가도디아마이드 단일제(주사)		
지이헬스케어 에이에스 한국지점	옵니스캔주 287 밀리그램(가도디아마이드)	수입
지이헬스케어 에이에스 한국지점	옵니스캔피.에프.에스.주 287 밀리그램(가도디아마이드)	수입
대한약품공업(주)	보노에이주(가도디아마이드)	제조

가도펜테틴산메글루민/메글루민 복합제(주사)		
(주)태준제약	엠알베스터주	제조
동국제약(주)	메가레이주사	제조
동국제약(주)	메가레이주사(프리필드)	제조
대한약품공업(주)	보노아이프리필드주	제조
대한약품공업(주)	보노아이주	제조
바이엘코리아(주)	마그네비스트주사	수입

가도베르세타미드(주사)		
이연제약(주)	옵티마크주(가도베르세타미드)	수입
이연제약(주)	옵티마크주플라스틱시린지(가도베르세타미드)	수입

자기공명영상(MRI)용 가돌리늄 조영제
유해반응에 관한 한국 임상진료 지침

- 2012년 제1판 -

2012년 10월 12일 인쇄

2012년 10월 18일 발행

발행처: 대한영상의학회

서울특별시 서초구 양재천로 71(양재동 121-8)

Tel: (82+2)578-8003 Fax: (82+2)529-7113

www.radiology.or.kr E-mail: office@radiology.or.kr

인쇄처: (주)메드랑

서울특별시 마포구 월드컵북로 5가길 8-17

Tel: 02-325-2093 Fax: 02-325-2095

www.medrang.co.kr

ISBN 978-89-85348-89-8

값 5,000원

※ 본 저서의 무단전재와 복제를 금합니다.

정가: ₩ 5,000



ISBN : 978-89-85348-89-8