

의료 전문가 및 투자자를 위한 정보

신원성 전신 섬유증(NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS): 가톨릭대학교 김재원 교수와 관련되어 발생할 수 있는 흔하지 않은 소모성 질환

Villepinte, 19th May 2009

유의한 정보(예-새로운 연구의 결과 발표, 약물감시케이스의 조사 결과 발표) 발생시 이 문서의 새로운 버전이 발행될 수 있습니다.

신원성 전신 섬유증(NSF)은 무엇인가?

NSF 는 1997 년 15 명의 투석 환자에게서 처음 발견되었으며, 2000 년에 논문으로 발표되었다(1). 이 흔치 않은 고도의 소모성 질환은 홍반성 또는 오렌지 껍질 형태의 홍갈색 플라크가 유착된 피부색 또는 홍반성 구진과 연관된 광범위한 피부 비후(thickening) 및 경화(hardening)를 특징으로 한다. 때때로 결절(nodules)이 수반된다. 관절구축이 발생할 수 있으며, 환자는 점차 휠체어에 의존하게 된다. 환자는 종종 가려움, 작열통 및 예리한 통증을 호소할 수 있다(2). 가장 일반적인 병소는 말단 사지(발목에서 mid-thighs 및 팔목에서 상완)이며 몸통까지 이어진다. 증상은 대칭적으로 발생한다. 얼굴 및 목 부위에 증상이 발생하지 않는 것은 주목할만한 점이다(3). NSF 는 언제나 말기 또는 심각한 만성신장질환(CKD) 환자에게 나타난다(eGFR < 30 ml/mn/1.73 m²) (1-3), 일반적으로 투석이 필요한 환자(2)).

NSF 는 모든 연령대에서 발생할 수 있으며, 특정한 지역, 인종 또는 성별에 따른 차이가 존재하지 않는다.

NSF 에 대한 치료법은 지금까지 알려지지 않았다. 신장 기능의 개선이 NSF 의 발전을 늦출 수 있으며, 몇몇 사례에서는 NSF 의 진행을 반대로 바꿀 수도 있다고 제안되었다(2).

NSF 의 메커니즘은 알려지지 않았다. 최근 논문에서는 다인성 병인론이 제시되었다(4).

현재까지는 다수의 요인이 빈번하게 NSF의 발병과 연관되어 있다는 것이 알려져 있다(표 1):

표 1
알려졌거나 가능성이 있는 NSF의 병인들

- 말기 또는 심각한 신장장애 (1-3)
- 다량의 누적된 가돌리늄 킬레이트 (5)
- 다량의 에리스로포이에틴 (5,6)
- 고농도의 혈청 인산염 (5)
- 고농도의 혈청 칼슘 (5)
- 공존하는 염증성 사건 (대수술, 감염, 혈관 사건) (7)
- 철분 이동 (4)
- 대사성 산독증 (8) (논쟁 있음: 7,9)
- 갑상선기능저하증 병력 (10)

2006년 2개의 유럽 연구팀이 MRI용 조영제로 사용되는 가돌리늄 킬레이트의 투여와 신장 질환 환자에서의 NSF 발생 간의 관련성을 각각 제시하였다(8,9). 다수의 소급 분석이 신속하게 이루어졌고, 이러한 관련성이 확인되었다(7,11-13).

NSF의 발생 시기는 가돌리늄 킬레이트에 노출된 후 수일에서 수년 사이이다. 다수의 알려진 사례에서는 3개월 내에 NSF가 발생하였다(2). 가돌리늄 함유 조영제와 NSF 간의 관련성은 거의 확실한 것으로 고려되며(8, 9, 14, 15, 16), 방사선사 및 전문가들이 4기 및 5기의 만성신장질환 환자에서의 가돌리늄 킬레이트에 대한 잠재적인 부작용에 대해 숙지하는 것이 매우 중요하다.

유럽 보건국의 입장

2007 년 2 월, 유럽의약청의 PhVWP(European Pharmacovigilance Working Party)는 처음으로 모든 조영제 판매권 보유자들에게 가돌리늄 킬레이트로 인해 NSF 가 발생할 수 있는 가능성에 대한 경고를 SPC(Summary of Product Characteristics) 4 조 4 항에 추가할 것을 권고하였다. 게르베는 즉시 이 요구에 응하였다.

현재까지 PhVWP 로부터 메글루민 가도테린산(Dotarem®)의 SPC 와 관련하여 더 이상의 변경이 요구되지 않았다.

2007 년 6 월 26 일, 인간 의약품 위원회 및 PhVWP 는 공공 평가 보고서를 통해 진행성 신장질환 환자에서의 NSF 의 위험이 모든 가돌리늄 킬레이트에서 동일하지 않다는 것을 제시하였다.

상기 보고서에는 NSF 의 발병 요인이 유리 Gd^{3+} 가 킬레이트 복합체로부터 방출되는 정도에 영향을 주는 가돌리늄 함유 조영제의 물리화학적 특성, 및 조영제의 신체 내 잔류 기간에 영향을 미치는 약물동력학적 특성과 관련되어 있다는 것을 제안하는 최근의 증거들이 기재되어 있다.

일반적으로 가돌리늄 킬레이트는 2종류로 분류된다: 미리 형성된 리간드 공간에 Gd^{3+} 가 갇히는 구조의 거대고리 분자(macrocyclic molecules)(20), 및 직선형 열린 사슬 분자(20). 가돌리늄 킬레이트들은 열역학적 안정 상수 및 동력학적 안정성에 있어서 서로 다르다. 일반적으로, 시험관 시험에 따르면 거대고리 분자가 직선형 분자보다 더욱 안정하다(15-19).

PhVWP는 심각한 신장애 환자에게는 가도디아미드(gadodiamide, Omniscan®) 및 가도펜테이트 디메글루민(gadopentate dimeglumine, Magnevist®)의 사용을 금할 것을 권고하였다. Omniscan®의 경우, 중등도의 신장 장애 환자(GFR 또는 eGFR 30-59mL/min/1.73m²), 또는 신생아 및 1년 이하의 유아에게는 반드시 신중한 고려 후에 사용되어야 한다.

게르베 약물감시체계(pharmacovigilance) 데이터

게르베는 macrocyclic 구조이며 높은 열역학적 및 동력학적 안정성을 갖는 이온성 가돌리늄 킬레이트인 메글루민 가도테린산(Dotarem®)을 판매하고 있다(15-19).

NSF 와 관련하여 게르베는 현재까지 Dotarem®의 투여 후에 NSF 가 발생한 환자들에 대한 9 개의 의학적으로 확인된 보고서를 작성하였다(표 2) :

- 1 건의 사례 현재 조사 중
- 8 건의 “병용투여시 발생(confounded)” 사례(환자에게 Dotarem® 및 하나 이상의 다른 가돌리늄 함유 조영제가 함께 투여된 경우)

현재까지 수집된 정보에 기초할 때, 임상력에 관한 자세한 정보의 부재, 직선형 가돌리늄 킬레이트의 투여, 투여의 순서, 및 전염증성(pro-inflammatory) 사건과 같은 다른 잠재적 요인 등의 다양한 이유로 Dotarem®과 NSF 의 인과관계는 분명하지 않다.

또한, NSF 발병 사례들에서 Dotarem®이 질환을 유발했을 가능성을 나타내는 자료는 없다.

이들 사례 외에, 게르베는 직선형 가돌리늄 킬레이트 투여 후 NSF 가 발생한 한 환자에게 Dotarem® 투여 후 NSF 가 악화된 사례를 보고하였다(표 3). 그러나, 현재까지 수집된 정보에 기초할 때, 환자의 신장 기능 및 추이에 관한 정보의 부재, 사건 발생 순서의 불분명, 및 전염증성(pro-inflammatory) 사건과 같은 잠재적인 요인 등의 다양한 이유로 Dotarem®과 NSF 의 인과관계는 이 사례에서도 역시 분명하지 않다.

표 2

NSF 의 발병이 Dotarem® 의 투여와 연관되었을 가능성이 있는 사례

#	보고연도	NFS 연도	관련 제품	국가
1	2007	2000	Omniscan® or Prohance® (2000), Dotarem® (2000, 2001, 2002)	스위스
2	2008	2002	Dotarem® (2000), Omniscan® (2002)	스위스
3	2007	2002	Omniscan® (1997, 2000, 2002), Dotarem® (2002) Omniscan® (2003, 2004, 2005)	스위스
4	2007	2003	Dotarem® (1999), Omniscan® (2003)	스위스
5	2008	2004	Omniscan® (2000, 2004), Dotarem® (2002)	스위스
6	2007	2004	Omniscan® (2003, 2004, 2006), Dotarem® (2003, 2004), Magnevist® (2004, 2005)	프랑스
7	2007	2005	Magnevist® (1999, 2000?), Gadovist® (2000, 2005), Dotarem® (2004, 2005)	스위스

8	2008	2006	Dotarem® (2003), Omniscan® (2006)	오스트리아
9	2009	2006	Unknown GBCA (1997), Dotarem® (2006)	덴마크

* 부작용은 약물감시체계 보고 규제 약관, 특히 유럽 연합의 의약품 통제 규약 9A 권 기재(사람에게 사용하는 의약품의 약물감시체계에 대한 안내, 2008년 9월)에 따라 관리되었다. 게르베의 국제 약물감시체계 부서에서 사용된 인과율 평가 지표는 국제 imputation 과 프랑스 imputation 방식에 의거한다(“의심됨”이라는 용어사용은 두 방식 모두 일관되게 사용됨).

표 3

NSF의 악화가 Dotarem®의 투여와 연관되었을 가능성이 있는 사례

#	보고연도	NFS 연도	관련 제품	국가
1	2008	1999	Magnevist® (1998), Omniscan® (1999), Dotarem® (2003, 2004)	오스트리아

모든 환자는 신장 장애를 가졌다. 8 명의 환자 사례에서, NSF는 피부 조직검사에 의해 확인되었다; 나머지 한 사례는 조직검사를 하지 않았고 한 사례는 조직검사와 관련하여 명확하지 않다. NSF의 발병일이 모두 정확하게 보고된 것은 아니다.

게르베의 입장

게르베는 주요 질환 분야(심혈관계 질환, 암, 염증 및 신경퇴행성 질환)에 대한 진단을 향상시키는데 의미 있는 기여를 한다.

게르베는 영상의학 관계자 및 심장내과학 관계자가 환자를 위해 최적의 진단을 제공하는데 도움을 주기 위해 혁신적이고 효과적인 다양한 종류의 조영제를 제공할 것을 약속한다.

게르베에서는 현재 저명한 학술기관과 협력하여 NSF의 기전에 대해 충분히 이해하고, 그 발병원인과 가돌리늄 킬레이트제의 물리화학적 특성과의 연계성을 규명하기 위한 연구를 진행하고 있다. 이 연구 프로그램에는 Dotarem®의 안정성에 대한 전향적 임상 분석이 포함된다.

약물감시체계 문제에 대하여 투명성 있게 보건당국에게 전적으로 협력하고 환자의 최대 이익을 보장하기 위해 지속적으로 노력하는 것이 게르베의 기본적인 원칙이다. 특히, NSF의 경우 이 원칙이 더욱 강조될 것이며 앞으로도 그럴 것이다.

NSF 및 가돌리늄 킬레이트에 대한 추가 정보

영국 약품 및 건강상품 규제국(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

<http://www.mhra.gov.uk>

유럽 비뇨생식기계 영상의학회(European Society of Urogenital Radiology(ESUR)

http://www.esur.org/Nephrogenic_Fibrosis.39.0.html

예일대학교 신원성 섬유화 피부병증 국제 연구 센터(International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) (Yale University))

<http://www.icnfd.org>

References

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-1001
2. Cowper SE, Kuo PH, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium exposure: association and lessons for idiopathic fibrosing disorders. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3173-3175
3. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 614-617
4. Swaminathan S, Shah SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2636-2643
5. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3174-3178
6. Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, Albright RC, Pittelkow MR, Caplice NM, Griffin MD, Leung N. Nephrogenic fibrosing dermopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med* 2006; 145: 234235
7. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243: 148-157
8. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis ? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-1108
9. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2359-2362

10. Kallen AJ, Jhung MA, Cheng S, Hess T, Turabelidze G, Abramova L, Arduino M, Guarner J, Pollack B, Saab G, Patel PR. Gadolinium-containing magnetic resonance imaging contrast and nephrogenic systemic fibrosis: a case-control study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 966-975
11. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 586-592
12. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris STW, Simpson K, Roditi GH. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007; 245: 168-175
13. Khurana A, Runge VM, Narayanan M, Greene Jr JF, Nickel AE. Nephrogenic systemic fibrosis. A review of 6 cases temporally related to gadodiamide injection (Omniscan). *Invest Radiol* 2007; 42: 139-145
14. Abraham JL, Thakral C. Tissue distribution and kinetics of gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur J Radiol* 2008; 66 : 200-207
15. Morcos SK. Extracellular gadolinium contrast agents: differences in stability. *Eur J Radiol*. 2008; 66: 175-179
16. Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: a cause for concern. *Sem Dialysis* 2007; vol 20, No 3 (May-June): 179-185
17. Wedeking P, Kumar K, Tweedle MF. Dissociation of gadolinium chelates in mice: relationship to chemical characteristics. *Magn Reson Im* 1992; 10: 641-648
18. Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB. Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents : structure, dynamics, and applications. *Chem Rev* 1999 ; 99 : 2293-2352
19. Laurent S, Vander Elst L, Copoix F, Muller RN. Stability of MRI paramagnetic contrast media. A proton relaxometric protocol for transmetallation assessment. *Invest Radiol* 2001; 36: 115-122
20. Laurent S, Vander Elst L, Muller RN. Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents. *Contrast Med Mol Imaging* 2006; 1: 128-137
21. Frenzel T. Stability of gadolinium-based contrast agents in human serum. *Proc. 20th Annual Meeting of the European Society of Radiology*. *Eur. Radiol*. 2008; 18 (suppl. 1): B-095.

P 0844 – October 2008