

대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.

▶ 아토르바스타틴 복용 후 습진 유사 피부증상 발생 ◀

- 스타틴은 일반적으로 내약성이 좋으나 드물게 습진성 약물 발진을 비롯한 피부이상반응을 유발할 수 있습니다.
- 스타틴이 피부이상반응을 유발하는 기전은 1) 콜레스테롤 합성 억제에 의한 피부 면역 조절 이상 2) 각질층의 지질 조성 변화에 의한 피부 건조 및 탈수 등으로 설명할 수 있습니다.
- 스타틴에 의한 피부이상반응은 고령의 환자에게서 발생률이 높으며 용량의존적으로 나타납니다. 스타틴에 의한 피부이상반응은 약물 투여 초기 뿐만 아니라 안정적인 용량으로 장기간 투여하는 도중에도 나타날 수 있습니다.
- 해당 증상은 일반적으로 약물 투여 중단 시 회복되며 회복 기간은 몇 주~몇 개월이 소요될 수 있습니다.

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	62세 여성
현재 병력	고혈압, 이상지질혈증
의심 약물	아토르바스타틴 20mg/에제티미브 10mg 복합제 (atorvastatin/ezetimibe)
병용 약물	S-암로디핀 2.5mg(S-amlodipine), 라베프라졸 20mg(rabeprazole),
이상사례	습진 유사 피부증상
조치 사항	약물 투여 중단 후 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

이상사례 보고 상세 내용

- 고혈압, 이상지질혈증을 앓고 있는 62세 여성 환자가 아토르바스타틴 20mg/에제티미브 10mg 복합제를 15일 간 복용하는 동안 습진과 유사한 피부증상을 경험하였습니다.

환자는 해당 약물 복용을 중단하였고 증상은 점차 회복되었습니다.

평가 의견 및 참고 사항

■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '상당히 확실함(probable)'으로 하였습니다.

1. WHO-UMC 평가기준 '상당히 확실함(probable)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간에 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며
- ③ 약물 복용을 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었고
- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 '상당히 확실함'으로 평가합니다.

2. **[상당히 확실함]** 아토르바스타틴/에제티미브 복합제 복용 후 피부 이상반응으로 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루 등이 나타날 수 있습니다.

3. **[가능함]** S-암로디핀의 시판 후 조사에서 자색반병, 피부변색, 두드러기, 발진, 홍반, 가려움 등이 보고된 바 있습니다.

4. **[가능함]** 라베프라졸 복용 후 드물게 피부건조, 대상포진, 건선,

피부색 변화, 다형홍반, 독성표피괴사용해, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 등이 나타날 수 있습니다.

■ 상세 사항

아토르바스타틴을 비롯한 **스타틴 계열 약물**은 콜레스테롤 합성과 관련된 **속도결정단계 효소인 HMG-CoA 환원효소(reductase)**를 저해하여 HMG-CoA에서 메발론산을 생산하는 과정을 억제합니다. 이를 통해 간 세포막에서 LDL 수용체의 발현을 보상적으로 증가시키고 LDL의 이화작용을 촉진시킵니다. 그 결과 **혈중 콜레스테롤이 감소하고 관상동맥 심장 질환 위험이 낮아질** 수 있습니다.

아토르바스타틴의 권장 초회 용량은 1일 1회 10mg이며 환자에 따라 20~40mg으로 시작할 수도 있습니다. **1일 투여량은 10~80mg**입니다. 다만 에제티미브와 **복합제**로 사용될 때에는 1일 1회 10/10mg~10/40mg를 투여합니다.

주요 이상반응으로 **근육병증, 횡문근융해증, 간부전** 등이 있으며 임부, 소아에게 금기입니다.

아토르바스타틴의 임상시험 및 시판 후 조사에서 나타난 피부 이상 반응은 때때로($\geq 1/1,000$, $<1/100$) **두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)** 등입니다. 추가적으로 위약대조 임상시험에서 **탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 습진, 지루, 피부궤양** 등이 보고된 바 있습니다.

■ 문헌 조사

- **습진성 약물 발진(eczematous drug eruptions)**은 전신 투여된 약물에 대한 반응으로서 약물에 의한 모든 피부 반응 중 약 7~10%를

차지합니다. 특히 종양괴사인자- α (TNF- α), 인터루킨-17(IL-17) 억제제, 표적 암치료제 등 생물학적 제제에 의해 나타나는 경우가 많으며 면역과 관련한 새로운 약물들의 등장으로 인해 발생률이 증가하는 추세로 알려져 있습니다. 습진성 약물 발진의 발생 기전에 대한 세 가지 주요 병태생리학적 원인은 다음과 같습니다.

- 1) 피부 면역 조절 이상
- 2) 피부 탈수
- 3) 지연된 과민반응

심바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴 등 스타틴 계열의 약물 또한 습진성 발진과 관련이 있는데 이 때 상대위험도는 4.04로서 약물을 복용하지 않는 경우에 비해 복용 시 습진성 약물 발진 발생 위험이 약 4배 높습니다. 스타틴에 의한 2차적인 습진성 발진은 주로 수개월에서 수 년 사용 후 발생하며 비늘모양의 원형 홍반성 플라크(plaques) 형태로 나타납니다. 주로 피부 건조와 관련이 있으며 특히 상체, 팔, 두피 등에서 많이 나타납니다. 손바닥과 발바닥의 표면에서도 나타날 수 있습니다.

스타틴에 의한 습진성 약물 발진의 원인은 지연된 과민반응일 수도 있으나 주로 HMG-CoA 환원효소 저해에 의해 각질층의 지질 조성이 변화하고, 피부 투과성이 증가하며 피부 건조가 유발되어 나타나는 것으로 여겨집니다. 특히 나이가 많을수록 발진 발생 비율이 증가하며 명백하게 용량 의존적으로 나타납니다.

습진성 약물 발진을 진단하는 표준 방법은 약물 재투여이며 대부분 완화제, 국소 코르티코스테로이드, 경구 항히스타민 제제 등으로 치료 가능합니다.

[Blum, A. E., & Burgin, S. (2021). Eczematous Drug Eruptions. *American Journal of Clinical Dermatology*, 22(3), 349–366. doi:10.1007/s40257-021-00586-8]

● 스타틴은 항염증 효과를 가지는데 백혈구와 내피 세포에 대해 세포간 접착분자의 발현을 억제하고 항원 제시를 저해하며, 후속적인 T세포 활성화를 억제함으로써 염증 반응을 억제합니다. 이와 같이 스타틴은 여러 면역학적 경로에 영향을 미침으로써 피부 발진을 유발할 수 있는데, 스타틴의 생체 이용률과 대사에 영향을 미치는 약물 상호작용에 의해서도 피부 증상이 유발될 수 있으며 환자의 유전적 소인 또한 영향을 미칠 수 있습니다.

즉 개인의 스타틴 대사·활성의 차이, 다른 약물과의 상호작용 등이 스타틴 유발성 피부 이상반응의 원인이 될 수 있습니다.

고령 환자에게서 약물 유발성 발진이 나타나는 경우, 최근에 투여를 시작한 새로운 약물 및 장기 사용한 약물 모두가 피부 변화에 영향을 줄 수 있으므로 의심되는 약물 투여를 중단해야 합니다. 피부 증상 회복까지는 몇 주에서 몇 개월이 소요될 수 있습니다.

[Michael P. Salna, Hannah M. Singer, Ali N. Dana. (2017). Pravastatin-Induced Eczematous Eruption Mimicking Psoriasis. *Case Reports in Dermatological Medicine*, vol. 2017, Article ID 3418204, 4 pages, <https://doi.org/10.1155/2017/3418204>]

● 스타틴은 일반적으로 내약성이 좋으며 과민반응이 흔하지는 않습니다. 피부 반응 중 드물게 태선성 피부염(Lichenoid dermatitis)이 나타날 수 있습니다.

스타틴은 콜레스테롤 합성 과정의 상단에서 작용하며 많은 면역반응에 관여할 수 있습니다. 스타틴의 면역 관련 작용에는 아래와 같은 것들이 있습니다.

- ▶ 백혈구와 내피세포에서 접착분자, 세포간 접착분자 1(ICAM-1), 단핵구 주화성 단백질 1(MAC-1), 림프구 기능 관련 항원 1(LFA-1)의 발현을 하향 조절함
- ▶ 세포간 접착분자 1(ICAM-1)과 림프구 기능 관련 항원 1(LFA-1)의 상호작용을 저해하여 항원제시세포(antigen-presenting cell, APC)에 영향을 미쳐 백혈구를 피부로 이동시키며 면역성 세포독성을 유발함
- ▶ 도움 T세포 1(T-helper 1, Th1)의 케모카인(chemokine) 수용체를 하향 조절하여 림프구 활성화 및 피부로의 이동에 영향을 미침
- ▶ 대식세포에서 조직적합성 복합체(histocompatibility complex) class II 분자를 억제함
- ▶ 유도성(inducible) 산화질소의 합성효소를 차단함
- ▶ 대식세포에서 TNF- α 와 인터페론 c(IFN c)와 같은 전염증성(proinflammatory) 사이토카인의 유도 및 발현을 차단함
- ▶ 백혈구의 증식과 자연살해세포(NK cell)의 활성화를 억제함

위와 같은 스타틴의 광범위한 면역 관련 작용에 의해 여러 형태의 피부 반응이 나타날 수 있습니다.

[Amy E. Adams, Arthur M. Bobrove, and Anita C. Gilliam. (2010). Statins and “Chameleon-Like” Cutaneous Eruptions: Simvastatin-Induced Acral Cutaneous Vesiculobullous and Pustular Eruption in a 70-Year-Old Man. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, Vol 14, No 5 (September/October), 2010: pp 207-211.]

WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria – all points should be reasonably complied
<div>확실히</div> <div>Certain</div>	<div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음</div> <div>Cannot be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</div> <div>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례</div> <div>Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</div> <div>▷ 의약품의 재투여 시 양성반응 Rechallenge satisfactory, if necessary</div>
<div>상당히 확실히</div> <div>Probable/Likely</div>	<div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음</div> <div>Unlikely to be attributed to disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</div> <div>Response to withdrawal clinically reasonable</div> <div>▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required</div>
<div>가능함</div> <div>Possible</div>	<div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음</div> <div>Could also be explained by disease or other drugs</div> <div>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함</div> <div>Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</div>
<div>가능성 적음</div> <div>Unlikely</div>	<div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님)</div> <div>Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</div> <div>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함</div> <div>Disease or other drugs provide plausible explanations</div>
<div>평가 곤란</div> <div>Conditional/Unclassified</div>	<div>▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality</div> <div>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나</div> <div>More data for proper assessment needed, or</div> <div>▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination</div>
<div>평가 불가</div> <div>Unassessable/Unclassifiable</div>	<div>▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction</div> <div>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나</div> <div>Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</div> <div>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified</div>