

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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

## ▶ 메틸페니데이트 복용 후 손·발 감각이상 발생 ◀

- 메틸페니데이트와 같은 중추신경흥분제는 노르아드레날린과 도파민의 농도를 증가시키고 혈관을 수축시켜 매우 드물게 말초혈관병증을 유발할 수 있습니다.
- 메틸페니데이트에 의한 혈관 이상반응은 발달중인 소아에게서 더 많이 나타날 수 있습니다. 질병 특성상 약물을 중단하지 못하는 경우가 많으나 해당 증상은 일반적으로 약물 중단 시 회복됩니다.
- 중추신경흥분제에 의한 말초혈관병증은 기존에 류마티스질환을 가지고 있는 환자에게서 더욱 심각하게 나타날 수 있습니다. 따라서 류마티스질환자가 중추신경계흥분제를 복용할 경우 손·발 증상 모니터링에 더욱 주의를 기울여야 합니다.
- 젊은 환자에게서 레이노 증후군과 유사한 손·발의 허혈성 발작, 저림, 통증, 피부색 변화 등이 나타날 경우 메틸페니데이트와 같은 중추신경흥분제를 복용하고 있는지 여부를 확인할 필요가 있습니다.

### 이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	29세 남성
현재 병력	상세불명의 우울증, 주의력결핍 과잉행동장애 (attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)
의심 약물	메틸페니데이트염산염 20mg(methylphenidate hydrochloride)
이상사례	손·발 감각이상
조치 사항	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함

## 이상사례 보고 상세 내용

- 상세불명의 우울증, 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)를 앓고 있는 29세 남성 환자가 메틸페니데이트 염산염 20mg 복용 중 손·발이 따끔거리고 저리는 증상을 경험하였습니다.

그러나 환자는 약물 복용을 중단하지 않았고 해당 증상은 약물 복용 중 지속적으로 나타났습니다.

## 평가의견 및 참고사항

### ■ 인과성 평가

- 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '가능함(possible)'으로 하였습니다.

#### 1. WHO-UMC 평가기준 '가능함(possible)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
- ③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 '가능함'으로 평가합니다.

2. **[가능함] 메틸페니데이트**를 포함하여 ADHD 치료에 사용되는 중추신경자극제(각성제, 흥분제)는 레이노 증후군(raynaud's phenomenon) 등 말초혈관병증(vasculopathy)과 관련이 있습니다. 증상 및 징후는 간헐적이고 경증으로 나타나는 편이지만 매우 드물게 궤양 및 조직 손상과 같은 결과를 초래하기도 합니다.

시판 후 조사에서 레이노 증후군과 같은 말초혈관병증은 치료 과정 중 모든 연령대에서 관찰되었으며 치료용량범위에서 기간에 관계없

이 관찰되었습니다. 이러한 증상은 일반적으로 용량을 줄이거나 투여 중지 후 개선되었습니다.

## ■ 상세 사항

**메틸페니데이트**는 6세 이상의 소아, 청소년, 성인의 주의력결핍 과잉행동장애(이하 ADHD) 치료에 사용되는 **약한 중추신경자극제**입니다. 메틸페니데이트는 **노르에피네프린과 도파민이 시냅스 전 뉴런으로 재흡수되는 것을 차단**하며, **암페타민과 유사하게 대뇌 피질 및 피질하 구조를 자극**하는 것으로 알려져 있습니다.

메틸페니데이트는 **중대한 심혈관 사례**와 관련이 있습니다. 구조적인 심장 이상 또는 중대한 심장문제가 있는 소아와 청소년에게 상용량의 중추신경계 흥분제를 투여했을 때 **돌연사**가 보고된 바 있으므로 교감신경 흥분 영향을 받기 쉬운 중대한 심장문제가 있는 환자의 경우 투여해서는 안됩니다. 성인에게서도 상용량의 중추신경계 흥분제를 투여했을 때 **돌연사, 뇌졸중, 심근경색** 등이 보고된 바 있으므로 중대한 심장문제가 있는 성인에게 투여를 금지합니다.

**고혈압 환자에게는 신중히 투여**해야 하며 투여 시 적당한 간격의 혈압 모니터링이 필요합니다. 혈압이나 심박수 증가 등에 의해 상태가 위태로울 수 있는 환자에게 투여 시 주의해야 합니다.

메틸페니데이트 투여 후 정신병 환자에게서 기존의 **행동장애, 사고 장애 증상 등이 악화**될 수 있으며 **새로운 정신병, 조증 증후**가 발생할 수 있고 **공격적 행동, 자살경향** 등이 나타날 수 있으므로 매우 주의해야 합니다.

또한 인과관계가 확립되지는 않았으나 소아에게 장기 투여 시 **성장 억제**가 보고된 바 있습니다. 따라서 장기간 치료가 필요한 환자는 주의깊게 관찰하도록 하며 신장 또는 체중에서 정상적인 성장이 이루

어지지 않을 경우 이 약의 투여를 일시적으로 중단합니다.

특히 혈관과 관련하여 **매우 드물게 뇌동맥 폐색, 말초냉증, 레이노 증후군** 등이 나타날 수 있습니다.

**레이노 증후군**은 추위와 같은 환경적인 스트레스나 심리적 변화 등의 감정에 대한 반응으로 **손가락이나 발가락 혈관에 허혈성 발작**이 생기며 **피부색이 변하는 질환**입니다. 손가락, 발가락 혈관의 연속(순간적인 자극으로 혈관이 수축되었다가 다시 이완되는 현상)이 촉발되며 허혈성 발작에 의해 피부가 창백하거나 청색증, 발적 등의 변화를 보이고 통증, 저림 등의 감각 변화를 동반할 수 있습니다.

## ■ 문헌 조사

- ADHD 환자에게 사용되는 메틸페니데이트, 암페타민염 등의 **중추신경흥분제는 말초혈관병증을 비롯한 다양한 혈관 문제를 야기**할 수 있습니다.

메틸페니데이트는 **시냅스 전 세포막에서 도파민 수송체를 차단하여 세포 외 도파민 농도를 증가**시키고 암페타민은 신경 말단의 저장 영역에서 시냅스 접합부로 노르아드레날린과 도파민을 이동시킵니다. **중추신경흥분제는 노르아드레날린과 도파민의 활동을 강화함으로써 주의력 결핍, 과잉행동 및 충동과 같은 ADHD의 핵심 증상을 개선**합니다.

중추신경흥분제의 가장 흔한 부작용은 **식욕부진, 체중감소, 불면증, 두통, 복통, 짜증, 친구에 대한 관심 상실, 긴장할 때 나타나는 특정 습관, 말 더듬이** 등입니다. 또한 **다양한 혈관 문제와 관련이** 있는데 예를 들어 펜터민은 허혈성 뇌졸중과 관련이 있을 수 있습니다.

혈관 이상반응은 **가족적 취약성**을 가지고 있는 경우 발생 위험이 증가하며 가족이나 친척 중 류마티스 질환이 있는 경우 발생률이 높습



니다. 레이노 증후군과 같은 징후 또는 증상을 가진 류마티스 질환자가 중추신경흥분제에 노출되었을 때 심각한 레이노 증후군 증상을 경험할 수 있습니다. 특히 **발달중인 소아가 더 취약**할 수 있습니다.

ADHD 증상의 심각한 특성으로 인해 환자들은 혈관 증상이 나타나더라도 약물을 중단하거나 줄일 수 없는 경우가 많습니다. 전문가들은 중추신경흥분제가 소아 및 청소년의 말초혈관계에 부작용을 야기할 수 있다는 사실을 알아야 합니다.

[Yu, Z. J., Parker-Kotler, C., Tran, K., Weller, R. A., & Weller, E. B. (2010). Peripheral Vasculopathy Associated with Psychostimulant Treatment in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 12(2), 111-115. doi:10.1007/s11920-010-0093-y ]

- 암페타민 유사체 및 유도체는 일반적으로 ADHD와 기면증 치료에 사용되며 중독성이 강한 중추신경흥분제입니다. 이들 약물은 많은 부작용이 있으나 말초혈관 관련 보고는 매우 드문 편입니다.

미국에서 암페타민 유사체 및 유도체 복용 후 **혈관 이상반응을 보고한 16명**에 대해 후향적으로 검토한 결과 이들 연령은 31~47세(중앙값 37세)이었으며 **가장 흔한 증상(62.5%)은 팔, 다리 등을 포함하는 경미한 혈관 경련 증상**이었습니다. 이 중 6명은 **조직 손실 및 하지 절단의 필요성을 포함하는 심각한 증상**을 나타낸 바 있습니다. 환자가 류마티스 관절염 등과 유사한 증상을 호소할 때 암페타민 유사체 및 유도체를 복용하고 있는지 여부를 살피는 것이 중요합니다.

이들 환자들은 모두 ADHD 치료를 위한 약물인 Adderall®(amphetamine/dextroamphetamine)을 복용하고 있었으며 심각한 혈관 증상이 나타난 6명의 환자 중 **2명은 손·발가락 괴사와 조직 손실을 동반하는 심각한 레이노 증후군**이 나타났습니다. 그 외 **2명은 혈관재생이 필요한 심각한 하지 허혈**이 있었고 **1명은 통제되지 않는 감염**으로 인

해 무릎 아래의 절단이 필요했습니다.

암페타민 유사체 및 유도체의 일반적인 이상반응은 불면, 식욕부진, 과민성, 체중감소, 복통, 두통 등이며 **심각한 이상반응으로 심근경색, 부정맥, 두개 내 출혈** 등이 보고되어 있습니다.

레이노 증후군과 같은 말초혈관 부작용은 **소아인구에서 주로 보고**되어 있으며 성인에서는 보고가 매우 드뭅니다. 기전은 **혈관수축**에 의한 것으로 보이며 특히 **류마티스 질환을 동반할 경우 부작용 발병률이 높아**집니다. 염증 마커 수치가 높은 경우에도 레이노 증후군 발병률이 증가하는 경향을 나타냈습니다. 그러나 많은 환자의 경우 약물유발성 혈관병증이 나타나는 경우에도 약물을 중단하지 못합니다. 소아에서의 연구 자료에 의하면 약물 중단 시 증상이 해결되는 것으로 나타났습니다.

암페타민 유사체 및 유도체 투여 시 **말초혈관 경련 및 손·발가락 괴저**가 나타날 수 있으며, 기저 류마티스 질환이 있는 환자의 경우 절단이 필요한 허혈 등, 보다 심각한 혈관 증상과 관련이 있습니다. 따라서 **혈관 경련 장애를 나타내는 젊은 환자의 경우 암페타민 유사체 및 유도체 복용 여부를 검토**하고 류마티스 질환이 공존하는 경우 이들 약물의 사용을 보류하도록 권고합니다.

[Tan, G., Mintz, A. J., Mintz, B., Borges, J. C., Hines, M. D., Schainfeld, R. M., ... Weinberg, I. (2018). Peripheral vascular manifestation in patients receiving an amphetamine analog: A case series. *Vascular Medicine*, 1358863X1879010. doi:10.1177/1358863x1879010]

- **항암제와  $\beta$  차단제** 등의 약물에 의해 레이노 증후군이 유발될 수 있는 것으로 알려져 있습니다. 그 외의 약물에 의해서도 레이노 증후군이 유발된 사례가 있었는데 이는 **약물에 의한 교감신경 활성화, 내피기능장애, 신경독성, 적혈구의 변형 및 감소** 등에 의한 것이었습니다.

약물유발성 레이노 증후군의 기전 및 관련 약물(물질)은 다음과 같습니다.

기전	관련 약물 및 물질
혈관수축 촉진	<ul style="list-style-type: none"> <li>• β 차단제</li> <li>• 클로니딘</li> <li>• 맥각 알칼로이드 (Ergot alkaloids)</li> <li>• 도파민 효능제(dopaminergic agonists)</li> <li>• 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRIs)</li> <li>• 중추신경흥분제(자극제)</li> <li>• 사이클로스포린</li> <li>• 교감신경흥분제</li> <li>• 코카인, 대마, 비소(arsenic) 등 독성물질</li> </ul>
내피장애 및 신경독성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 항암제</li> <li>• 염화비닐(vinyl chloride) 등 직업 및 환경적 노출</li> </ul>
혈관 점도 및 수축 증가	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 인터페론(interferons, IFN)</li> </ul>
기전 불명	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 티로신 키나제 억제제(tyrosine kinase inhibitors)</li> <li>• 기타: 플루오세레인(fluorescein), 설파살라진, 프로포폴, 암포테리신B 등</li> </ul>

이 중 중추신경흥분제는 도파민성 및 노르아드레날린성 시스템을 통해 중추를 자극하여 **혈관 수축으로 이어지는 카테콜아민의 말초 방출을 담당**합니다. ADHD 치료를 위해 메틸페니데이트와 덱스트로암페타민을 복용한 소아에게서 레이노 증후군과 상당한 연관성이 발견되었습니다. 펜터민과 같은 암페타민 유사 약물 또한 레이노 증후군 및 혈관병증과 관련이 있었습니다.

[Khouri, C., Blaise, S., Carpentier, P., Villier, C., Cracowski, J. L., & Roustit, M. (2016). Drug-induced Raynaud's phenomenon: beyond  $\beta$ -adrenoceptor blockers. *British journal of clinical pharmacology*, 82(1), 6–16. <https://doi.org/10.1111/bcp.12912>]



# WHO-UMC 인과성 평가 기준

인과성 용어 Causality term	평가 기준 Assessment criteria - all points should be reasonably complied
확실함 Certain	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 없음 Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li> <li>▷ 약물학적 또는 현상학적으로 결정적 사례 Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</li> <li>▷ <b>의약품의 재투여 시 양성반응</b> Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
상당히 확실함 Probable/Likely	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환의 가능성 적음 Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>▷ <b>의약품 투여중단 시 임상적으로 타당한 반응</b> Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>▷ 의약품의 재투여 정보 없음 Rechallenge not required</li> </ul>
가능함 Possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계 성립 Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 설명할 수 있음 Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>▷ 의약품 투여중단에 대한 정보가 부족하거나 불분명함 Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
가능성 적음 Unlikely	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치, 의약품 투여와 시간적 선후관계가 적절하지 않음 (불가능한 것은 아님) Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li> <li>▷ 다른 의약품이나 질환으로 타당한 설명이 가능함 Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
평가 곤란 Conditional/ Unclassified	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 비정상적 사례 또는 검사치 Event or laboratory test abnormality</li> <li>▷ 적절한 평가를 위해 더 많은 자료가 필요하거나 More data for proper assessment needed, or</li> <li>▷ 추가 자료를 검토 중임 Additional data under examination</li> </ul>
평가 불가 Unassessable/ Unclassifiable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▷ 이상반응을 암시하는 보고 Report suggesting an adverse reaction</li> <li>▷ 정보가 불충분하거나 상충되어 판단할 수 없거나 Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>▷ 자료를 보완하거나 확인할 수 없음 Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>