

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

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

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