

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.  
(이번 사례는 부산 엔젤팜약국 임형준 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



## 카베르골린 복용 후 가려움, 피부변색 이상사례 발생



## 이상사례 보고 접수 내용

- 나이: 33세
- 성별: 여성
- 현재 병력: N/A
- 과거 병력: N/A
- 진료 과목: 산부인과
- 투여 목적: 단유(유즙분비억제) 목적으로 추정
- 의심 약물: 카베락틴정 0.5mg (cabergoline)
- 병용 약물: 없음
- 이상 사례: 가려움, 피부변색
- 투약 시작일: 2018년 11월 21일
- 발현 시점: 약물 투여 3시간 후
- 조치 사항: 투여 중지
- 이상 사례 경과: 회복 중
- 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고하였으며 환자는 재방문하지 않았습니다.



## 이상사례 보고 상세 내용

❶ 33세 여성이 산부인과 진료 후 카베락틴정(카베르골린) 0.5mg을 0.5정씩 하루 2회, 2일 복용하도록 처방받았습니다. 용법으로 보아 단유(유즙분비억제) 목적으로 추정되며 해당 여성은 0.5정을 복용하였고 3-4시간 후 종아리가 가려워서 보니 피부가 검붉게 변해 있었다고 합니다. 어지러움이나 구토 증세는 없었고 약국 정보에 의하면 최초 복용이었으며 병용 약물은 없었습니다. 환자의 증상은 약물 중단 후 회복 중이라고 합니다.



대한약사회  
지역의약품안전센터

## 평가 의견 및 참고 사항

❶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 ‘상당히 확실함(probable)’으로 하였습니다.

❶ Cabergoline은 도파민 작용제로서 1. 유즙 분비의 예방 및 억제 2. 고프로락틴혈증의 치료에 사용됩니다. 이 약과 같은 도파민 작용제는 음식과 함께 복용할 때 내약성이 향상되며 최초 유즙 분비를 억제하기 위해서는 산후 첫째 날에 1회 cabergoline을 1mg 복용하고, 생산된 유즙의 분비를 억제하기 위해서는 12시간마다 cabergoline 0.25mg을 2일간(총 1mg) 복용합니다.

고프로락틴혈증의 치료에는 초기 0.5mg을 주 1-2회 투여하고 이후 가급적 한 달 간격으로 주당 0.5mg씩 증가시키



며 최적의 치료반응이 달성되도록 합니다.

Cabergoline 복용 후 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ) 나타날 수 있는 이상 반응으로 어지럼증/현기증, 두통, 복통, 소화불량, 위염, 오심, 무력증, 피로, 심장판막증 및 심낭염, 심낭액 등이 있으며 흔하게( $\geq 1/100 - < 1/10$ )는 장기복용 시 체위성 저혈압, 우울증, 수면장애, 안면홍조, 변비, 구토, 유방통증, 복통, 오심 등이 나타날 수 있습니다.

피부 및 피하조직 이상반응으로는 흔하지 않게( $\geq 1/1,000 - \leq 1/100$ ) 탈모, 소양증, 발진 등의 피부 반응, 드물게( $\geq 1/10,000 - \leq 1/1,000$ ) 알러지 피부 반응이 나타날 수 있습니다.

특히 생산된 유즙분비 억제를 위해 이 약을 복용하는 수유부의 경우 체위성 저혈압 발생을 방지하기 위해 1회 0.25mg 넘게 복용해서는 안됩니다. 렛트를 이용한 동물실험에서 이 약 또는 대사체가 유즙으로 이행되었으나 사람에서 모유로의 이행에 관한 정보는 확인되지 않았습니다. 그러나 이 약에 의한 유즙분비 억제가 실패한 경우에는 모유 수유를 중단하도록 권장하고 있습니다.

## ❸상세 사항

→ 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 중단했을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실함으로 평가합니다.

→ 1. 환자는 약물부작용예방카드를 활용하여 의료기관 내원 시 동일 부작용이 다시 발생하지 않도록 주의하는 것이 좋겠습니다.

2. Cabergoline은 강력한 5-HT2B-수용체 효능제로서, 섬유증, 판막질환 사건들(events)을 일으킬 가능성이 있습니다. 복용 시 신부전, 허리 통증, 하지부종, 후복막섬유증(복부종괴/압통)을 수반하는 요부, 복부 혈관 폐색증의 의심이 있을 경우 즉각 투약을 중단합니다

3. 외국에서 cabergoline 투여 후 이상 반응으로 결절성 홍반이 나타난 사례가 있습니다.

→ Mechanism of Action: 뇌하수체 전엽의 프로락틴 분비는 주로 시상하부 억제 작용에 의해 조절되며 기신경 세포(tuberoinfundibular neurons)에 의한 도파민의 분비가 영향을 미칩니다. Cabergoline은 장시간 작용하는 도파민 수용체 효능제로서 D2 수용체에 높은 결합력을 보입니다.



렛트를 이용한 체외실험에서 cabergoline은 노하수체의 프로락틴 분비세포(lactotrophs)에 의한 프로락틴 분비를 직접적으로 억제하는 효과를 보였습니다.

Cabergoline은 도파민 D1 수용체와 α1, α2 아드레날린 작용성 수용체, 5-HT1, 5-HT2 세로토닌 수용체에는 낮은 결합력을 보였습니다.

[“Cabergoline-FDA Prescribing Information”, FDA, last modified Aug 1. 2018. accessed Dec 10. 2018, <https://www.drugs.com/pro/cabergoline.html>]

→ Cabergoline은 1989년 벨기에에서 출시된 장시간 작용하는 도파민 효능제로서 주로 고프로락틴혈증 치료에 사용됩니다. 고프로락틴혈증 치료제로서는 bromocriptine이 1971년부터 사용되어 왔으나 짧은 반감기로 인해 하루에 2-3회 복용해야 하는 불편함과 상대적으로 낮은 내약성을 가지고 있습니다. 반면 cabergoline은 다른 형태의 맥각 유도체로서 1회 복용 시 효과가 14일까지 지속되므로 일주일에 1-2회 복용한다는 장점이 있으며 임상 효과도 bromocriptine보다 우수했습니다.

벨기에에서 102명의 남성과 353명의 여성 고프로락틴혈증 환자를 대상으로 cabergoline의 효능 및 효과를 시험한 결과에서 16명의 환자가 두통, 10명의 환자가 체위성 저혈압, 8명의 환자가 오심, 6명의 환자가 졸림을 호소하였으며



14명의 환자가 약물 투약을 중지하였습니다. 이들 중 12명은 bromocriptine에도 불내약성을 나타내었습니다.

[Johan Verhelst, et al.(1999), Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 84, Issue 7, 1 July 1999, Pages 2518–2522]

→ 미세프로락틴선종 치료를 위해 2달 간 cabergoline 0.5mg을 주 1회 복용한 25세 백인 여성이 결절성 홍반(erythema nodosum) 및 이와 관련된 왼쪽 발목 관절의 염증성 관절증을 나타낸 사례가 있었습니다. 약물 투여를 중단하자 증상은 차차 회복되었으며 재투여 시 유사한 증상이 발생하였습니다.

[Kaushik P, et al.(2008), Cabergoline-associated erythema nodosum, Ann Pharmacother. 2008 Feb;42(2):284-7.]

※ 참고로 결절성 홍반은 단순포진바이러스, 사슬알균 또는 결핵균 등의 감염원, 항생제 및 경구피임약 등의 약물, 백혈병이나 림프종과 같은 악성종양 및 배체트병, 만성염증질환 등에서 발생할 수 있으나 대부분의 경우 원인이 밝혀져 있지 않으며 다양한 원인인자에 대한 과민반응으로 나타나는 것으로 추정되고 있습니다.

임상증상으로는 급성으로 통증과 압통 및 홍반과 국소열감을 동반하는 피하결절 또는 판이 주로 정강이 또는 발목에



나타나며 흔하지 않지만 넓적다리, 팔, 얼굴에 발생하는 경우도 있습니다.

결절은 수일에서 수주일간 지속하며 홍반성 색조가 자색이나 멍이 든 것 같은 색조로 변화하면서 색소를 남기기도 합니다. 1-5cm의 결절들이 융합하여 판을 만들기도 하는데 대부분 3-6주 정도 지속되다가 소멸되며 발열, 피로감, 관절통과 같은 전신 증상을 동반하기도 합니다.

결절홍반이 8주 이상 계속되거나 재발하는 경우 만성결절홍반으로 진단하기도 하나 만성결절홍반의 정의에 대해서는 아직 협의가 이루어지지 않았습니다.

[윤상웅, 조한경. 피하지방질환, In: 대한피부과학회 교과서 편찬위원회. 피부과학. 개정6판. 서울: 대한의학서적, 2014:631-641]



# WHO-UMC 인과성 평가 기준

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