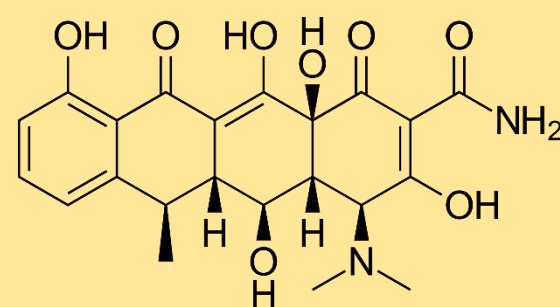


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에
보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 대구 플러스약국 이향이 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



독시사이클린 복용 후 궤양성식도염 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

- 나이·성별: 39세 남성
 - 현재 병력: 피부 감염증
 - 과거 병력: N/A
 - 진료 과목: 피부과
 - 투여 목적: 피부 감염증 치료를 위해 복용
 - 의심 약물: Doxycycline 100mg(독시사이클린)
 - 병용 약물: Methylprednisolone(메틸프레드니솔론)
 - 이상 사례: 궤양성식도염
 - 투약 시작일: 2019년 1월 중순
 - 발현 시점: 3주 정도 복용 후 증상 발현
 - 조치 사항: 내과에서 궤양성식도염 진단 받고 nizatidine(니자티딘), sodium alginate(알긴산나트륨), rebamipide(레바미피드) 등을 처방받아 복용하기 시작
 - 이상 사례 경과: N/A
 - 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고



이상사례 보고 상세 내용

❖ 39세 남성이 피부과 진료 후 doxycycline hyclate 100 mg과 methylprednisolone을 1일 2회, 즉 doxycycline 1 일 200mg을 3주간 복용하였습니다(cf. doxycycline의 유지 용량은 1일 100mg). 이후 심한 속쓰림과 통증을 겪게 되어 내과 진료를 받았고 궤양성식도염으로 진단 받았습니다.

환자는 내과에서 nizatidine, sodium alginate, rebamipide 등을 처방 받아 약국에 방문하였으며 피부과 치료에 대해 자세한 내용을 언급하지는 않았습니다.

또한 환자는 doxycycline 복용 시마다 속 쓰림과 통증을 경험하였다고 합니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항
독시사이클린 복용 후 궤양성식도염 이상사례 발생

❖ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 ‘**확실함(certain)**’으로 하였습니다.

❖ Doxycycline hyclate은 발진티푸스, 발진열, 짜증가무시 병, 큐열, 록키산홍반열, 리케차, 미코플라스마 폐렴, 비둘기 병, 앵무병, 성병성림프육아종, 연성하감, 콜레라, 페스트, 매독, 리스테리아증, 탄저, 편도염, 인두염, 기관지염 등 감염증 치료에 주로 사용되며 피부와 관련해서는 특히 여드름 치료에 사용됩니다.

성인의 경우 처음에는 1회 100mg을 1일 2회 경구투여하며





이후 1일 100mg을 1-2회로 나누어 투여합니다.

Lexicomp에 따르면 일반적으로 tetracyclines는 복용 시 위 자극이 발생하는 경우 음식과 함께 복용하는 것이 좋습니다. Doxycycline을 음식과 함께 복용할 경우 위장관 흡수가 20% 정도까지 감소할 수 있으나 공복에 복용하는 것은 위장관에 부담을 줄 수 있으므로 권장하지 않습니다. 한편 doxycycline은 현재 사용되고 있는 tetracyclines 중 칼슘 친화성이 가장 낮습니다.

일부 제조사에서는 음식 섭취 1시간 전 또는 섭취 후 2시간 후 등 공복에 doxycycline을 복용하되 위 자극이 발생하는 경우에만 음식과 함께 복용하도록 권고하고 있습니다.

Doxycycline은 감수성이 있는 박테리아의 30S 리보솜 소단위에 결합하여 단백질 합성을 저해하며 50S 리보솜 소단위에 도 결합할 가능성이 있습니다. 또한 세포질막 변형을 일으킬 수도 있습니다.

Doxycycline 복용 후 나타날 수 있는 이상반응으로 특히 위장관계 염증 또는 궤양이 있습니다. 식도염 또는 (때로 심각한) 식도 궤양이 나타날 수 있으므로 복용 후 연하곤란 또는 가슴 뼈 뒤쪽에서 통증이 나타나는 경우 식도 병변에 대한 평가가 필요합니다.

또한 흔하게(0.01-0.1) 나타날 수 있는 이상반응으로 과민



증, 두통, 광민감반응, 발진 등이 있으며 흔하지 않게(0.001-0.01) 소화불량(속쓰림/위염), 드물게(0.0001-0.001) 용혈성 빈혈, 식욕감소, 이명, 홍조, 간독성, 관절통, 설사, 영구치의 가역적인 표면변색 등이 나타날 수 있습니다.

💊 상세 사항

→ 1. 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준 ‘확실함(certain)’입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생의 선후관계가 있고 (+3)
- ② 감량 또는 중단에 대한 정보는 없으며 (0)
- ③ 약물에 의한 이상사례 과거력이 없고 (0)
- ④ 병용약물로 이상사례를 설명할 수 없으며 (+2)
- ⑤ 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않고 (+1)
- ⑥ 허가사항에 반영되어 있으며 (+3)
- ⑦ 약물 재투여 시 동일한 유해사례가 발생하고 (+3)
- ⑧ 유발검사, 약물농도 검사 등 특이적인 검사를 시행하지 않았으므로 (0)

총 12점이며 이는 ‘확실함(certain, 12점 이상) > 90%’ 구간에 해당합니다.

2. 독시사이클린은 반감기가 18-22시간으로 긴 편에 속하는 약물입니다. 독시사이클린 유지량은 중증 감염증 외에는 1일 100mg(역가)을 1-2회 분할 투여해야 하며 과량 투여 시 구



역, 구토, 식도염, 식도궤양이 발생할 수 있습니다.

→ 여드름 치료를 위한 경구용 항생제는 60년 이상 사용되어 왔으며 tetracyclines는 피부과에서 처방되는 경구용 항생제 중 적어도 3/4 이상을 차지하고 있습니다. 피부과에서 항생제는 다른 분야에서와 달리 감염에 의한 질병이 아닌 여드름 (acne vulgaris), 주사(rosacea) 치료에 주로 사용됩니다.

치료하는 기간이 짧은 피부 감염과 달리 여드름, 주사 치료에는 몇 주에서 몇 달이 걸리기도 합니다.

현재 피부과에서는 doxycycline과 minocycline을 가장 많이 사용하고 있으며 비록 doxycycline 복용 시 식도염과 광독성 반응을 예방할 필요가 있으나 심각한 이상반응이 나타날 가능성이 더 낮기 때문에 minocycline보다 doxycycline이 많이 사용되고 있습니다.

[James Q. Del Rosso(2015). “Oral Doxycycline in the Management of Acne Vulgaris: Current Perspectives on Clinical Use and Recent Findings with a New Double-scored Small Tablet Formulation”. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015 May; 8(5): 19–26.]

→ 경구용 항생제를 사용하여 여드름을 치료하는 많은 경우 benzoyl peroxide를 포함한 국소용 치료제를 병용하여 치료 효과를 높이고 *Propionibacterium acnes*(여드름유발균, *P. acnes*) 발현을 최소화합니다. 국소용 retinoid의 병용은 주



로 면포성(좁쌀형)여드름 및 염증성 병변을 감소시킬 수 있습니다.

여드름 치료에 일반적으로 사용되는 경구용 항생제에는 tetracyclines(tetracycline, doxycycline, minocycline), macrolides(erythromycin, azithromycin), trimethoprim /sulfamethoxazole(TMP/SMZ) 등이 있으며 이들은 피지 모낭에서의 *P. acnes* 확산을 저해합니다.

*P. acnes*는 다양한 기전을 통해 염증을 단계적으로 전파시키며 염증성 병변을 일으키고 이차적으로 면포성 병변 형성에 영향을 미칩니다.

Tetracyclines는 항생 작용 외에 독립적으로 항염 작용을 가지고 있으며 이 중 doxycycline과 minocycline은 tetracycline에 비해 효능이 크고 *P. acnes* 저항성이 낮게 나타납니다. Macrolide는 과거에 많이 사용되었으나 현재에는 *P. acnes*에 대한 감수성이 눈에 띄게 감소하여 많이 사용되지 않습니다. TMP/SMZ는 심각한 약물 피부 반응과 혈액학적 이상반응에 대한 위험 때문에 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*와 같이 강한 내성을 지닌 박테리아에 제한적으로 사용합니다.

여드름에 경구용 항생제를 사용하는 것은 경험적인 근거에 기반하고 있으며 임상적인 용량-반응 임상시험과 효능 비교



임상시험 정보는 부족한 편입니다.

[James J. Leyden & James Q. Del Rosso(2011). “Oral Antibiotic Therapy for Acne Vulgaris: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Perspectives”. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011 Feb; 4(2): 40–47.]

→ 약물 유발성 식도질환은 흔히 발생할 수 있습니다. Doxycycline은 매우 흔하게 약물 유발성 식도 궤양을 일으킬 수 있는 약물 중 하나입니다. 때로 의·약료계에서는 약물 유발성 식도 궤양의 중요성을 과소평가하고 환자에게 약물 복용과 관련된 적절한 조언과 지침을 주지 못하는 경우가 있습니다.

약물 유발성 식도 궤양의 경우 약물 중단만으로도 충분히 치료되는 경우가 있으며 장기간의 후유증은 흔하지 않고 급성 합병증이 나타나는 경우 또한 드뭅니다.

싱가포르에서 22세 대학생이 여드름으로 인해 doxycycline 을 처방받았으며 복용 후 연하 곤란이 나타난 사례가 있었습니다. 상부 위장관 내시경 결과 급성 부식성 식도염이 나타났으며 이후 프로톤 펌프 저해제(PPI)로 치료받았고 3일 후 연하 곤란 증상이 호전되었습니다. 이후 약물 복용에 대한 적절한 조언을 듣고 퇴원하였으며 4주간 PPI를 복용하였습니다.

약물 유도성 식도질환은 예방 가능하며 스스로 회복되는 자기 제한적(self-limiting) 증상입니다. 따라서 약물 복용에 관한 적절한 조언은 예방에 필수적입니다.



[Shelat VG, Seah M & Lim KH(2011), “Doxycycline induced acute erosive oesophagitis and presenting as acute dysphagia”. *J Assoc Physicians India.* 2011 Jan;59:57-9.]

→ 식도와 위장 점막은 점막 손상과 궤양을 일으킬 가능성이 있는 음식물에 정기적으로 노출됩니다. 특히 비스테로이드성 소염 진통제에 의한 위궤양은 잘 알려져 있습니다.

Doxycycline은 잘 알려져 있지는 않으나 잦은 빈도로 식도 궤양을 일으킬 수 있으며 드물게 위궤양을 유발할 수 있습니다. 증상 발생 이후에는 약물 복용 중단과 위산 분비 억제 방법을 통해 빠르게 치료될 수 있습니다.

캐나다에서 28세 여성이 여드름 치료를 위해 doxycycline을 6개월 동안 복용한 후 가슴 후방 통증 및 연하통을 경험했습니다. 처음 응급실에 방문하여 rabeprazole 20mg을 1일 2회 복용하도록 처방받았으며 doxycycline은 중단하지 않았습니다. 이후 위내시경 검사 결과 식도 중반에서 커다란 원주 (circumferential) 모양의 궤양이 나타났으며 위장의 근위 전정부(proximal antrum)에서 홍반과 함께 하얀 반점(plaque)이 나타났습니다. 위내시경 완료후 doxycycline 복용을 중단하였고 rebaprazole 복용은 지속하였습니다.

Doxycycline 복용 중단 후 증상은 신속하게 극적으로 호전되었으며 2개월 후 위내시경 검사 결과 식도 궤양과 위장 병



변이 완전히 회복되었습니다. 환자는 doxycycline을 다시 복용하지 않았으며 증상은 재발하지 않았습니다.

약물 유발성 식도 궤양은 1970년대에 처음으로 보고되었습니다. 경구용 약물에 의한 식도 궤양의 정확한 발생 원인은 밝혀지지 않았으나 미국에서 한 해 약 10,000건 정도 발생하고 있으며 이 숫자는 과소평가된 것으로 여겨집니다. Doxycycline을 비롯, tetracyclines를 포함한 항생제가 약물과 관련된 식도 독성 발생 건의 50-60%를 차지하고 있습니다.

Doxycycline은 그 자체가 가지고 있는 산성으로 인해 식도 및 위 점막에 직접적인 부식 작용을 일으킬 수 있습니다. 동물 연구에서 식도 점막을 tetracycline에 직접 노출시켰을 때 음 궤양이 발생하였습니다. 특히 캡슐은 젤라틴 껌질과 식도 점막에 달라 붙는 성향으로 인해 식도 궤양을 발생시킬 위험이 큽니다.

Doxycycline으로 인한 식도 독성을 경험한 34명의 환자를 대상으로 조사한 연구에서 94%는 연하통, 80%는 가슴 후방 통증, 54%는 연하 곤란을 경험했습니다. 증상은 주로 약물 복용 후 수 시간에서 수 일 이내에 급속히 나타났으며 24명은 식도 중간 부분에서 궤양이 나타났고 궤양 개수의 중간값은 2 개였습니다.

치료는 약물 중단 및 위산 분비 억제를 통해 이루어지며 보통



1주일 이내에 증상이 호전됩니다.

[Aviva Lebera & Jeff Stala(2012). “Simultaneous Esophageal and Gastric Ulceration Due to Doxycycline Ingestion: Case Report and Review of the Literature”. *Gastroenterology Res.* 2012 Dec; 5(6): 236–238.]

한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0(2009)

시간적 선후관계	<p>▶ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 선후관계 합당 (+3) · 선후관계 모순 (-3) · 정보없음 (0)
감량 또는 중단	<p>▶ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 감량 또는 중단 후 임상적 호전이 관찰됨 (+3) · 감량 또는 중단과 무관한 임상경과를 보임 (-2) · 감량 또는 중단을 시행하지 않음 (0) · 정보없음 (0)
유해사례의 과거력	<p>▶ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 예 (+1) · 아니오 (-1) · 정보없음 (0)
병용약물	<p>▶ 병용약물에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 없는 경우 (+2) · 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 있는 경우 (-3) · 의심약물과 상호작용으로 설명되는 경우 (+2) · 병용약물에 대한 설명이 없는 경우 (0) · 정보없음 (0)
비약물요인	<p>▶ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1) · 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1) · 정보없음 (0)
약물에 대해 알려진 정보	<ul style="list-style-type: none"> · 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3) · 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2) · 알려진 바 없음 (0)
재투약	<p>▶ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3) · 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2) · 재투약하지 않음 (0) · 정보없음 (0)
특이적인 검사	<p>▶ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> · 양성 (+3) · 음성 (-1) · 결과를 알 수 없음 (0) · 정보없음 (0)

▶ 최고 점수 : 19점, 최하 점수 : -13점

- 12점 이상 : 확실함(Certain) > 90%
- 6-11점 : 가능성 높음(Probable) > 70%
- 2-5점 : 가능성 있음(Possible) 50%
- 1점 이하 : 가능성 낮음(Unlikely) < 30%