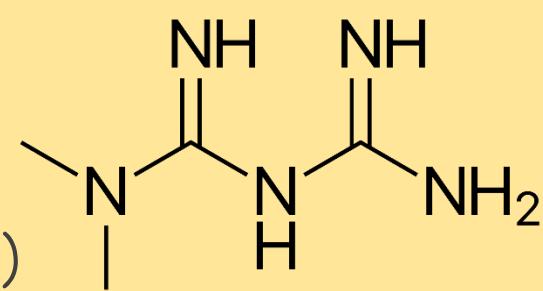


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에
보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(이번 사례는 경기 고양시 대한약국 김성은 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



메트포르민 복용 후 식욕상실 이상사례 발생

이상사례 보고 접수 내용

- 나이·성별: 81세 남성
- 현재 병력: 당뇨, 고혈압, 부정맥
- 과거 병력: N/A
- 진료 과목: 심혈관센터
- 투여 목적: 제2형 당뇨병 치료를 위해 복용
- 의심 약물: Metformin 서방정 500mg(메트포르민)
- 병용 약물: Amiodarone 200mg(아미오다론), carvedilol (카르베딜롤), ACEI
- 이상 사례: 식욕상실
- 투약 시작일: 2018년 2월 경
- 발현 시점: 1년 여 복용하는 동안 식욕부진/상실이 계속 됨
- 조치 사항: 3일 간 metformin 서방정 복용을 중단하자 식욕 회복됨
- 이상 사례 경과: 투여 중지 후 후유증 없이 회복
- 사후 조치: 지역의약품안전센터에 이상사례 보고하였으며 sitagliptin(시타글립틴)으로 처방 변경





81세 남성이 제2형 당뇨병 치료를 위해 약 1년간 metformin 서방정 500mg을 복용하였습니다. 환자는 또한 고혈압, 부정맥 치료를 위해 amiodarone 200mg, carvedilol, ACE I(앤지오텐신전환효소억제제) 등을 병용하고 있었습니다.

환자는 metformin 서방정 복용 후 식욕이 심각하게 저하되어 식사를 잘 하지 못하였고 심한 오심을 겪었습니다. 식사를 하여도 소화 불량이 계속되었고 식사량이 심각하게 줄어 기초 체력 저하로 인해 입원을 하기도 했습니다. 전신 검사에서는 이상이 없는 것으로 나타났습니다. 혹시나 하여 metformin 서방정에 의한 이상반응 가능성을 제시하였고 환자는 3일간 약물 복용 중단 후 식욕이 회복되었으며 식사를 잘하게 되었습니다. 이후 sitagliptin으로 처방 변경하였습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

메트포르민 복용 후 식욕상실 이상사례 발생

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

Metformin 서방정 500mg은 식이요법 및 운동요법을 통해 혈당 조절이 충분치 않은 제2형 당뇨병 성인 환자의 치료에 단독 또는 다른 경구용 혈당강하제나 인슐린과 병용하여 사용되며 특히 과체중인 당뇨병 환자에게 쓰입니다. 일반적으





로 초기에는 1일 1회 저녁식사와 함께 투여하며 일주일 후 혈당 수치를 측정하여 용량을 조절합니다. 위장관계 이상반응은 점진적인 용량증가로 개선될 수 있으며 최대용량은 1일 2,000mg입니다. 용량 증가 시에는 매 주 500mg씩 증가시키며 1일 최대 2,000mg까지 사용해도 혈당 조절이 이루어지지 않으면 1,000mg을 1일 2회 투여합니다.

Metformin 복용 후 드물게 심한 유산산증(lactic acidosis)을 일으킬 수 있으며 유산산증으로 인한 사망이 보고된 바 있습니다. 유산산증은 매우 드물게(0.0001 미만) 발생하기는 하나 발생하는 경우에는 심각하며 50%가 치명적입니다.

복용 후 매우 일반적으로(0.1 이상) 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애가 나타날 수 있으나 치료 초기에 가장 빈번하고 대부분의 경우 자연적으로 사라지게 됩니다. Metformin에 안정화가 이루어진 환자의 경우 비특이적인 위장관계 증상이 나타난다면 이는 다른 질병이 발생하였거나 유산산증 때문일 가능성이 있습니다.

고령자에 있어 노화에 따른 신기능 저하가 있을 수 있으므로 최소용량을 설정하는 것이 습니다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 하고 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대용량을 투여하지 않습니다. 신장기능이 좋지 않거나 80세 이상의 환자의 경우 추천하지 않으나 전문가의 판단에 따라



사용합니다.

❖ 상세 사항

- 1. WHO-UMC 평가기준 '확실함(certain)'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 재투여 시 양성반응이 나타났으므로 '확실함(certain)'으로 평가합니다.
- 2. Metformin 복용 후 매우 일반적으로 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 증상이 발생할 수 있습니다. Metformin 복용 시 초기에 나타나는 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생하기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나 metformin을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있는데 metformin 용량의 안정화가 이루어진 후 나타나는 비특이적인 위장관계 증상의 발현은 유산산증과도 관련이 있을 가능성이 있습니다.
- Metformin은 분자 수준의 다양한 기전 및 다양한 작용 부위를 가진 다소 복잡한 약물입니다. 생리학적으로 metformin은 직·간접적으로 간에 작용하여 포도당의 생성을 감소시키고 소화관에서 포도당 활용을 증가시키며 GLP-1(glucagon



-like peptide-1)을 증가시키고 미생물군집에 변화를 줍니다.

분자 수준에서 metformin은 간에서의 미토콘드리아 호흡 사슬을 저해하여 AMPK(activated protein kinase)를 활성화시킴으로써 인슐린 감수성을 강화시킵니다. 또한 cAMP (cyclic adenosine monophosphate)를 감소시켜 당신생에 사용되는 효소의 발현을 저해합니다. Metformin은 AMPK와 독립적으로 간에서 fructose-1,6-bisphosphatase를 저해하기도 합니다.

[Graham Rena, D. Grahame Hardie & Ewan R. Pearson(2017). “The mechanisms of action of metformin”. *Diabetologia*. 2017; 60(9): 1577–1585.]

→ Metformin은 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에게서 체중 감소를 촉진하기도 하는데 이는 주로 음식 섭취 감소에 의한 것입니다. 식이요법을 하고 있는 비만의 인슐린 비의존성 당뇨병 여성 환자 12명을 대상으로 metformin이 포만감과 체중 감소에 미치는 영향에 대한 연구가 이루어진 바 있습니다.

환자를 무작위로 세 그룹으로 나누어 3일 간 아침 8시에 각각 metformin 850mg, 1,700mg, 위약을 투여하였습니다. 이후 오후 2시에 제공되는 샌드위치 카나페의 섭취량을 기준으로 보았을 때 metformin 1,700mg을 투여한 경우 식욕



억제가 가장 크게 나타났습니다. 또한 배고픔을 느끼는 정도 역시 metformin 1,700mg 복용군에서 가장 낮아졌습니다.

Metformin이 체중 감소에 미치는 영향에 대한 연구에서는 체중 감량에 실패한 비만의 인슐린 비의존성 당뇨병 여성 환자 48명을 1일 2회 metformin 850mg 투여군과 위약투여군으로 나누어 24주간 연구를 진행하였습니다. 그 결과 metformin으로 치료받은 환자군은 체중이 지속적으로 감소하였으며 위약군에 비해 체중을 평균 8kg 더 감량하였습니다. HbA1C와 공복 혈당 또한 감소하였습니다.

Metformin은 인슐린 비의존성 당뇨병 환자에게서 용량에 비례하여 칼로리 섭취 및 체중을 감소시킬 수 있습니다.

[Lee A & Morley JE.(1998). “Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes”. *Obes Res.* 1998 Jan;6(1):47-53.]

→ Metformin(dimethylbiguanide)는 20세기 초 동물실험에서 혈당을 감소시키는 것으로 알려졌으며 1950년대에 ‘Glucophage’라는 명칭으로 개발되었습니다. 15년 이상 제2형 당뇨병 치료의 1차 약물로 사용되어 왔으나 많은 환자들이 약물 복용으로 인한 이상 반응을 나타내며 특히 25%에 달하는 환자들이 metformin과 관련된 위장관 장애를 경험하고 이로 인해 약 5%는 metformin을 복용하지 못합니다.



Metformin의 흡수는 대부분 수송체(transporter)에 의해 이루어지며 용량 의존적이고 포화될 수 있습니다. 흡수와 내약성은 수송체의 유전적인 변이 또는 수송체를 저해하는 약물에 의해 영향을 받을 수 있습니다.

Metformin은 장에서 포도당의 섭취를 증가시키며 이후 장세포(enterocyte)에서 젖산(lactate)을 증가시킬 수 있습니다. 이 또한 metformin 불내약성의 원인이 될 수 있습니다.

Metformin은 장내 담즙산 pool(bile acid pool)을 증가시켜 대변의 일관성(consistency), GLP-1 분비, 콜레스테롤 수치 및 미생물군집에 변화를 줄 수 있습니다. 이러한 미생물군집의 변화는 metformin 불내약성을 일으키는 원인이 될 수 있습니다.

[Laura J, et al.(2016). “Metformin and the gastrointestinal tract”. *Diabetologia*. 2016; 59: 426–435.]

→ 65세 이상의 노인 환자와 65세 미만 환자의 당뇨병 발병 기전은 유사하나 치료의 기준과 임상적인 결과는 매우 다를 수 있습니다. 따라서 환자 개인의 특성에 맞는 치료가 필요하며 이 연구에서는 노인 환자의 HbA1c의 최적 목표치를 7.5-9.0%로 제안합니다.

노인 환자에게 있어 metformin의 사용은 유산산증 발생 위험성 때문에 유의해야 하나 금기는 아닙니다.



오심, 구토 및 설사는 metformin 복용 후 나타날 수 있는 가장 흔한 이상반응으로서 일시적인 경우가 많고 식후 투여를 통해 일부 해소될 수 있습니다. 식욕 억제 효과 또한 치료 효과의 일부이며 영양 실조 또는 저체중 노인 환자에게서는 사용을 제한해야 합니다.

Metformin은 노인 환자의 당뇨병 치료에 있어 목표 충족 및 경제적인 관점에서 위험보다 이익이 큰 약물입니다.

[Graziano Onder, Elena Ortolani & Luca Pellizzari(2016). Metformin in the diabetic elderly patient: an old, safe and effective treatment". *Focus Farmacovigilanza* 2016;93(3):7]



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 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 ▷ 적정한 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