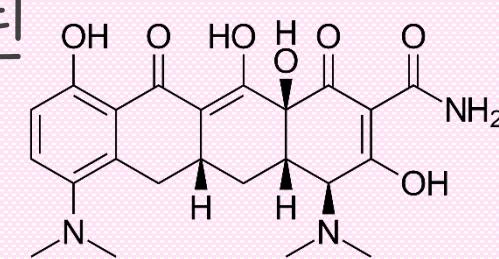


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 [안양 새봄온누리약국 조태연 약사님](#)의 보고에 대한 평가 내용입니다.)





이상사례 보고 상세 내용

▶ 24세 남성이 **여드름 치료**를 위해 **minocycline 50mg(미노사이클린)**을 **2018년 8월**에 7일간 1일 2회 2캡슐씩 복용하였으며 **9월, 11월**에도 각각 7일간 1일 2회 2캡슐씩 복용하였습니다. 이후 2018년 12월 14일 1일 2회 2캡슐씩 14일간 복용하도록 처방받았고 **일주일 복용 후 손톱에 색소가 침착되어 변색**되는 것을 발견하였습니다.

이후 환자는 복용을 중지하였고 서서히 회복되고 있는 듯 합니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

미노사이클린 복용 후 손톱 변색 이상사례 발생

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

▶ **Minocycline 50mg(미노사이클린)**은 리케차, 폐렴미코플라스마, 앵무병클라미디아, 재귀열균, 육아종피막성구균, 트라코마 클라미디아, 연성하감균, 콜레라균, 페스트균, 박테로이드, 브루셀라, 대장균, 엔테로박터 등의 감염 치료에 사용되는 약물로서 **여드름(경구) 치료에도 사용**되고 있습니다.

성인은 **초회 200mg 투여 이후 12시간마다 100mg을 경구 투여**합니다.

Minocycline 경구제의 흡수는 음식물, 유류, 유제품 등에 의





해 저해될 수 있으므로 **식전 1시간 또는 식후 2시간 정도의 간격을 두고 투여해야 합니다.**

특히 치아발육기(임신후반기, 영·유아기, 12세 미만의 소아)에 tetracyclines 약물을 장기 복용하는 경우 **영구적 치아변색(황색-회색-갈색) 증상**이 더욱 흔하게 나타나지만 **단기간 반복적으로 복용하는 경우에도 해당 증상이 나타날 수 있습니다.** 또한 다른 tetracyclines 약물과 마찬가지로 골형성 조직에서 안정한 칼슘 복합체를 형성, **뼈 성장을 감소**시킬 수 있습니다. Tetracyclines 약물은 일부 환자에게서 중증의 화상과 같은 형태로 발현되는 **광과민성**이 나타날 수 있으며 따라서 직사일광이나 자외선에 노출될 가능성이 있는 환자에게는 이러한 반응이 나타날 수 있음을 성명해주어야 합니다.

특히 **피부 이상반응으로 손톱의 과색소 침착, 손발톱 박리증** 등이 나타날 수 있습니다.

▶ 상세 사항

→ 1. 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 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실 함으로 평가합니다.

2. Minocycline 복용 후 손톱의 과색소침착, 손발톱 박리증 등의 이상반응이 나타날 수 있습니다.

▶ 문헌 조사

→ Minocycline은 2세대 tetracycline 계열의 약물로서 주로 여드름(acne vulgaris) 치료를 위해 장기간 사용되는 항생이며 피부 색소 침착을 일으키는 것으로 잘 알려져 있습니다. 피부 색소 침착은 세 가지 유형으로 나타납니다.

- I유형은 청흑색 또는 청회색의 색소가 여드름과 관련된 염증 활성 부위 또는 흉터 부위에 국소적으로 침착되는 형태입니다. 주로 약물의 용량과 무관하게 대식세포에 의해 나타납니다.
- II유형은 가장 흔하며 청회색의 색소가 정강이와 팔뚝의 정상적인 피부에 침착되는 것으로 이 경우 색소 복합체는 피부의 대식세포 또는 자유롭게 흘어져 있는 피부 콜라겐에 서도 발견됩니다.
- III유형은 태양에 노출된 피부에 진흙 같은 갈색의 색소가 침착되는 것입니다. 주로 피부와 상피 사이의 공간에 멜라닌 또는 멜라닌과 minocycline 복합체가 증가하여 나타날 수 있습니다.



즉, I유형과 II유형은 철분과 멜라닌이 세포외 또는 진피의 대식세포에 염색되어 나타나며 III유형은 기저의 각질형성세포에 멜라닌이 비특이적으로 증가하거나 진피의 멜라닌탐식세포(melanophages)가 멜라닌에 의해 염색되어 나타납니다. 이러한 색소 침착의 원인은 알려져 있지 않으나 활성 대사체의 중합, 비수용성 킬레이트 생성물, minocycline의 치료 기간 등과 관련 있을 것으로 생각됩니다.

I유형과 II유형의 경우 시간이 지남에 따라 서서히 회복될 수 있지만 III유형은 영구적으로 지속됩니다. 치료 방법에는 조기 인지, 약물 중단, 태양 노출 피하기, 영구 색소 침착의 경우 레이저 시술 등이 있습니다.

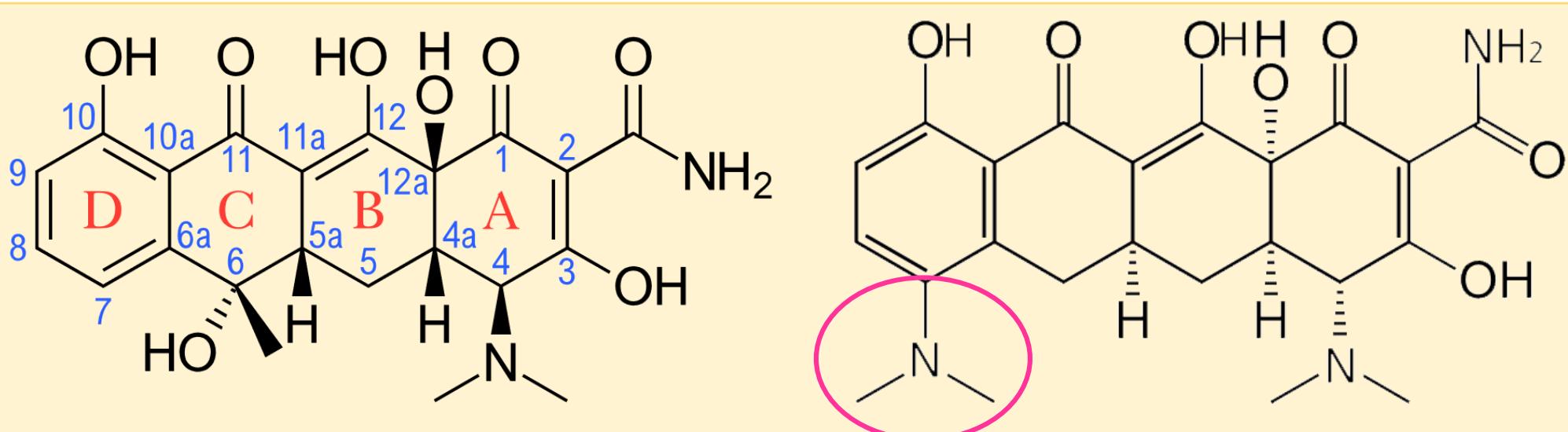
Minocycline에 의한 피부 색소 침착은 2.4-14.8%에서 보고되고 있으며 I유형의 색소 침착인 경우 치료 기간 또는 누적량과 큰 관계가 없습니다. 몇 주만 복용해도 색소 침착이 나타나는 경우가 있으며 몇 년 후에 I유형으로 나타나기도 합니다. 그러나 II유형과 II유형의 색소 침착은 6개월에서 4년 정도의 긴 치료 기간과 관계가 있습니다.

Minocycline에 의한 색소 침착 기전은 잘 알려져 있지 않지만 몇 가지 이론이 제시되고 있는데, 정밀 분석 결과 minocycline에 의해 철침착증(siderosis)이 나타났을 가능성이 있었습니다. 철침착증은 피부 외상에 의한 미세 출혈로 인해 발



생활 수 있는데 착색된 피부의 진피에서 발견된 과립 침착물 덩어리에서 minocycline이 발견되었습니다. 이 과정에서 색소가 minocycline과 불용성 혼합물을 이루거나 철과 킬레이션된 유도체를 생성하였음을 알 수 있었습니다.

또 다른 기전으로 제시된 것은 minocycline의 독특한 화학 작용으로 인해 minocycline이 잠재적으로 활성화된 대사체를 생성한다는 내용입니다. Tetracycline 계열의 약물은 기본적으로 4개의 고리 구조를 가지고 있으나 minocycline의 경우 독특하게 7번 위치의 디메틸아미노(dimethylamino)기가 활성 대사체를 생성 가능하게 합니다.



[그림 1] Tetracycline(左)과 minocycline(右)의 구조
(출처: "Tetracycline antibiotics", WIKIPEDIA, <https://en.Wikipedia.org>,
"Minocycline HCl", Hovione, <https://www.hovione.com>)

다른 활성종도 그렇지만 특히 퀴논 이미늄(quinone iminium) 이온은 중합하여 검은 색소를 형성하며 minocycline의 자가 항체 형성에 관여할 수 있습니다.

Tetracycline과 doxycycline은 급성 감염 치료를 위해 단기적으로 사용되는 반면 minocycline은 여드름 치료에 장기 사



용되는 경우가 많기 때문에 minocycline으로 인한 색소 침착 침착의 빈도가 높게 나타나는 것으로 보입니다.

[Aanand N. Geria, Ani L. Tajirian, George Kihiczak & Robert A (2009). Schwartz, Minocycline-Induced Skin Pigmentation: An Update. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009;17(2):123-126]

→ 캐나다에서 49세 남성이 손톱과 얼굴 피부에 ‘멍이 든 것 같다(bruising)’고 보고한 사례가 있었습니다. 환자는 특별한 병력이 없었고 출혈 경향이 높지도 않았습니다. 다만 12년 동안 주사(rosacea, 얼굴의 중앙부위를 침범하는 반성 충혈성 질환) 치료를 위해 minocycline 100mg을 1일 2회 복용해 왔습니다.

환자의 손톱은 구조에는 이상이 없었으나 손톱 초승달(bed) 부분에서 청회색의 변색을 나타냈으며 눈을 둘러싼 피부가 옅지만 확실히 어두운 갈색으로 변색되었습니다. 환자는 다른 검사에서 이상을 나타내지 않았으며 손톱과 피부의 변색은 minocycline의 장기 사용에 의한 것으로 나타났습니다.

손톱 초승달 부분의 변색은 minocycline 치료의 드문 이상 반응이지만 종종 피부, 눈의 공막, 입천장, 치아, 갑상선, 뼈 등 다른 기관의 변색과 동반하여 나타나기도 합니다. 이상반응 발생률에 대한 자료는 미비하나 약물 누적량이 100g을 초과하는 경우 3-15%의 환자에게서 최소한 한 부문에서는 변색이 나타나는 것으로 알려져 있습니다. 고령 또는 주사(ros-



acea)로 진단 받은 경우 minocycline으로 인한 변색이 보다 자주 나타날 수 있으며, 이러한 환자들에게서 누적량이 높은 경우 더 자주 나타납니다.

해당 환자의 손톱 변색은 색소 침착의 세 가지 유형 중 II유형의 색소 침착으로 보이며 얼굴 피부의 변색은 III유형으로 짐작할 수 있습니다. Minocycline 복용 중단 6개월 후에도 환자의 변색은 회복되지 않았습니다. 피부와 손톱의 변색이 회복되기까지는 약물 복용 중단 후 수 개월에서 수 년이 걸릴 수 있으며 일부 부위에서는 변색이 영구적일 수 있습니다. 특히 III유형의 색소 침착일 경우 minocycline 복용을 중단하더라도 증상이 회복되지 않을 수 있습니다.

해당 이상반응의 적시 발견과 불필요한 검사를 피하기 위해 전문가들은 치료 초기에 minocycline 치료에 의해 피부 변색이 나타날 가능성이 있다는 사실을 환자에게 알리는 것이 좋습니다.

[John Tavares & Wilson W.S. Leung,(2011). Discoloration of nail beds and skin from minocycline. *CMAJ.* 2011 Feb 8; 183(2): 224.]

→ Minocycline에 의한 손톱 색소 침착은 흔한 이상반응은 아닙니다. 주로 수 년의 치료 이후에 나타나며 손톱 뿐 아니라 다른 부분과 함께 색소 침착이 일어납니다. 그러나 73세 일본 남성이 주사(rosacea) 치료를 위해 8주 동안 minocycline 100mg을 1일 2회 복용한 후 손톱 변색이 나타난 사례와 33



세 일본 여성이 얼굴의 거짓림프종(pseudolymphoma) 치료를 위해 8주 동안 minocycline 100mg을 1일 2회 복용한 후 손톱의 변색을 발견한 사례가 있었습니다. 73세 남성과 33세 여성 모두에서 minocycline 복용 중단 4개월 후 손톱의 색소가 사라졌습니다. 그러나 33세 여성의 경우 왼쪽 엄지 손톱에 세로로 생긴 검은 줄은 1년, 오른쪽 가운데 손가락에 생긴 검은 줄은 2년 정도 지속되었다고 합니다.

이 두 사례는 손톱 변색이 minocycline의 단기 치료에서도 나타날 수 있으며 다른 부위의 색소 침착보다 먼저 나타날 가능성이 있음을 시사해 줍니다.

[Ban M & Kitajima Y(2007). Nail discoloration occurring after 8 weeks of minocycline therapy. *J Dermatol.* 2007 Oct;34(10):699-701.]

→ 2004년 터키에서 보고된 사례에 의하면 11세 소년이 브루셀라균 감염을 치료하기 위해 첫 날 doxycycline 200mg을 복용하였고 둘째 날부터 10일 동안 doxycycline 100mg과 gentamicin을 함께 복용하였습니다. 이후 광과민성이 나타나 doxycycline 복용을 중단하였고 trimethoprim-sulfamethoxazole을 복용하였으며 브루셀라균 감염은 치료되었습니다. 그러나 doxycycline을 복용한 지 15일만에 손톱이 갈색으로 변색되었습니다. 다른 증상은 없었고 구강 내 또는 치아의 변색은 없었습니다. 손톱의 변색은 1개월 정도 후에



사라졌습니다.

모든 tetracyclines 계열의 약물은 뼈와 치아의 석회화 부분에 침착되어 변색을 나타낼 수 있습니다. 피부 색소 침착은 주로 minocycline의 이상반응으로 알려져 있으나 doxycycline에 의한 사례도 1건 보고된 바 있습니다. 이는 기저의 각질 형성세포에 색소가 침착되거나 진피와 피하지방의 조직 세포가 색소로 가득 차서 나타나는 현상입니다. Doxycycline에 의한 색소 침착은 minocycline에 의한 기전과 유사하게 나타납니다. Doxycycline은 병변 부위에서 철(및 칼슘)과 킬레이트를 형성할 수 있습니다. 지금까지는 상용량 이상의 약물 용량이 이러한 반응을 일으킬 것으로 생각되어 왔습니다. 그러나 이 사례에서는 통상적인 doxycycline 용량이 10일 간 투약되었음에도 손톱의 변색이 나타났다는 점에 유의할 필요가 있습니다.

[Akcam, Mustafa et al. Nail discoloration induced by doxycycline. *The Pediatric Infectious Disease Journal*: September 2005, Volume 24, Issue 9, p 845–846.]



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