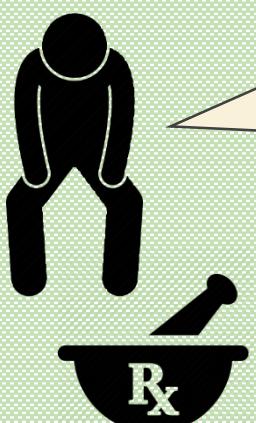
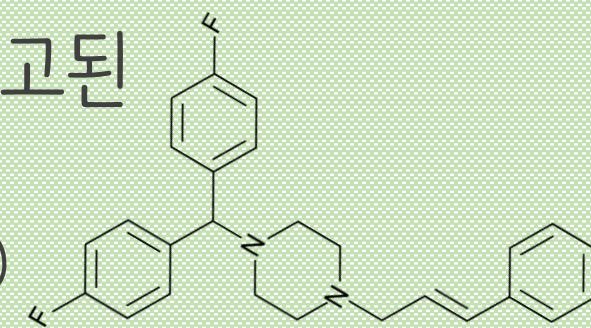


# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된

이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.

(해당 사례는 대구 침산제일약국 박윤경 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



## 플루나리진 복용 후 흐느적거리는 몸 이상사례 발생

### 이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	52세 여성
현재 병력	안근마비성 편두통
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	편두통 증상 완화를 위해 복용
의심 약물	Flunarizine hydrochloride 5.9mg(플루나리진염산염)
병용 약물	Acetaminophen 650mg(아세트아미노펜), artemisia herb 90mg(애엽이소프로판올연조엑스)
이상 사례	흐느적거리는 몸
투약 시작일	2019년 5월 31일
발현 시점	N/A
조치 사항	투여 중지
이상 사례 경과	후유증 없이 회복됨
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함





▶ 52세 여성이 **안근마비성 편두통** 치료를 위해 **flunarizine hydrochloride 5.9mg(플루나리진염산염)**, acetaminophen 650mg(아세트아미노펜), artemisia herb 90mg(애엽이소프로판올연조엑스) 을 처방받아 복용하였습니다.

복용 후 **몸에 기운이 없고 처지는 느낌**을 호소하였으며 **몸이 흐느적거리는 듯한 느낌**을 받았습니다. 환자는 과거 병력 또는 기저 질환이 없었고 **투약 중지 후** 해당 증상에서 **완전히 회복**되었습니다.



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

▶ **Flunarizine hydrochloride(플루나리진염산염)**은 **중증의 난치성편두통** 또는 **전정계의 기능성장애**에 의한 어지러움 치료에 사용되는 약물로서 중증의 **난치성편두통** 치료를 위한 **초 회량은 1회 10mg을 1일 1회**(65세 이상은 1회 5mg) 저녁에 경구투여 합니다. 만일 **우울증, 추체외로증상, 기타의 심한 부작용**이 나타나거나 **2개월간** 약물 투여 후에도 증상이 개선되지 않을 경우에는 투여를 중지합니다. **유지요법**이 필요한 경우에는 **2일마다 1회 10mg을 투여**하거나 **1주일에 5일간 1일 1회 10mg을 투여하고 2일간은 휴약**하는 등 감량 투여합니다.



또한 편두통 예방을 위한 유지요법으로 편두통 증상이 나타나지 않더라도 **초회투여 6개월 이후에는 투여를 중지**해야 하고 증상이 재발되는 경우에 한하여 초회량부터 다시 투여합니다.

**전정계의 기능성장애에 의한 어지러움** 역시 편두통에 대한 용법·용량과 동일하나 초회량은 **어지러움 증상 조절에 필요한 기간(일반적으로 2개월) 이상 지속하여서는 안되며 만성 어지러움의 경우 1개월, 발작성 어지러움의 경우 2개월**간 복용하여도 뚜렷한 증상의 개선이 없는 경우 투여를 중지합니다.

임상시험에서 위약대조군에 비해 높은 비율로 나타난 이상반응으로 **졸음, 변비, 식욕증가, 체중증가** 등이 있었으며 정신신경계 이상반응으로 **우울증상**이 나타날 수 있습니다. 또한 **주체외로증상**인 **경련 및 운동기능감소증, 가면모양의 얼굴, 전경전굴(前傾前屈)자세, 입술이상운동증, 진전, 경직, 보행장애** 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중지하고 중증인 경우 항파킨슨제를 투여하는 등 적절한 처치를 하도록 합니다.

특히 이 약 투여 중 **여성에게서 운동기능감소증, 가면모양의 얼굴, 전경전굴자세를 취하는 등 주체외로증상 또는 우울증상**이 나타날 수 있다는 보고가 많았습니다. 주체외로증상이 나타난 경우 계단을 오르내리거나 옷을 입고 벗는 등의 일상생활 활동작이 악화될 수 있으므로 충분히 관찰하도록 합니다.

## ▶ 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 확실함으로 평가합니다.

2. Flunarizine은 파킨슨 증상을 유발할 수 있으므로 주의합니다. 경련 및 운동기능감소증, 가면모양의 얼굴, 전경전굴(前傾前屈)자세, 입술이상운동증, 진전, 경직, 보행장애 등의 추체외로증상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지합니다.

### ▶ 문헌 조사

→ Flunarizine은 세포막을 통해 일어나는 칼슘의 과도한 유입을 감소시켜 세포 내 칼슘 과부하를 막을 수 있는 선택적 칼슘채널차단제로서 항히스타민 성질 또한 가지고 있습니다. Flunarizine은 편두통의 강도 또는 기간을 줄이기보다는 빈도를 감소시키는 데에 효과적입니다.

["Flunarizine", Lexicomp®, last modified Jun 19. 2019, accessed Jun 24. 2019, <https://online.lexi.com>]



→ 약물유발성 파킨슨 증상은 파킨슨병과 임상 증상이 유사하여 구분하기 어려우므로 잘못 진단될 수 있습니다.

약물유발성 파킨슨 증상은 정형적/비정형적 항정신병 약물, 위장관 운동 촉진제, 칼슘채널차단제, 항전간제 등에 의해 나타날 수 있습니다. 고전적으로 약물유발성 파킨슨 증상은 안정 시 떨림이 나타나지 않으며 단측 또는 대칭성으로 증상이 나타나는 것으로 알려졌었으나 실제로는 절반 가량에서 안정 시에도 떨림이 나타나며 증상이 비대칭성으로 나타나기도 하므로 파킨슨병과 구분하는 것이 매우 어렵습니다.

약물유발성 파킨슨 증상은 도파민성 수용체가 차단되고 약물에 의해 기저핵(basal ganglia)의 운동회로(motor circuit)에 변화가 생겨 나타납니다. 이러한 현상은 시냅스 후 도파민성 수용체에 국한되므로 선조체(striatum)에 존재하는 시냅스 전 도파민성 뉴런은 온전하게 유지됩니다. 따라서 선조체의 시냅스 전 부분에 대한 영상 진단은 파킨슨병 진단에 유용하게 사용될 수 있습니다.

약물유발성 파킨슨 증상은 환자의 일상 생활에 오랫동안 큰 영향을 줄 수 있으며 따라서 의료 전문가는 도파민성 수용체 차단제를 처방하는 경우 환자의 신경정신계 이상반응, 특히 파킨슨 증상과 기타 움직임 이상에 대해 모니터링 해야 합니다.

Flunarizine을 포함한 칼슘채널차단제는 도파민 신경전달물



질을 감소시키거나 도파민 수용체에 직접적으로 작용하여 약물유발성 파킨슨 증상을 나타내는 것으로 알려져 있습니다. 약물유발성 파킨슨 증상을 나타낼 수 있는 약물의 종류는 아래와 같습니다.

자주 파킨슨 증상을 유발하는 약물	드물게 파킨슨 증상을 유발하는 약물		
정형적 항정신병약물	<p>▷Phenothiazine 계열: chlorpromazine, prochlorperazine, perphenazine, fluphenazine, promethazine</p> <p>▷Butyrophenone 계열: haloperidol</p> <p>▷Diphenylbutylpiperidine: pimozide</p> <p>▷Benzamide 계열: sulpiride</p>	비정형적 항정신병약물	clozapine, quetiapine
비정형적 항정신병약물	risperidone, olanzapine, ziprasidone, aripiprazole	기분 안정제	lithium
도파민 고갈제	reserpine, tetrabenazine	항우울제	▷SSRI: citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline
구토방지제	metoclopramide, levosulpiride, clebopride	항전간제	valproic acid, phenytoin
칼슘채널차단제	flunarizine, cinnarizine	구토방지제	domperidone, itopride

약물유발성 파킨슨 증상은 주로 문제가 되는 약물 투여를 중단함으로써 치료됩니다. 그러나 약물을 중단할 수 없는 환자의 경우 주체외로 증상이 적게 나타나는 약물로 변경하여 투여하도록 합니다. 약물유발성 파킨슨 증상은 보통 약물 투여



중단 후 몇 주에서 몇 달 사이에 해소되지만 10-50%의 환자에게서 파킨슨 증상이 지속되거나 악화될 수 있습니다.

[Hae-Won Shin & Sun Ju Chung(2012), Drug-Induced Parkinsonism, *J Clin Neurol* 2012;8:15-21]

→ 세계적으로 약물유발성 파킨슨 증상은 파킨슨병 발병의 주요 원인이 됩니다. Flunarizine과 cinnarizine은 칼슘채널차단제로서 흔히 약물유발성 파킨슨 증상을 일으킬 수 있는 약물이며 flunarizine이 cinnarizine보다 2.5-15배 강력합니다.

이 약물들을 만성적으로 사용하면 특히 고령의 환자에게서 흔히 졸림, 진정, 무력, 우울 등이 나타날 수 있으며 특히 고령의 여성에게서 우울, 지연성운동장애(tardive dyskinesia), 정좌불능증(akathisia) 등의 파킨슨 유사 증상이 나타날 수 있으므로 주의해야 합니다.

#### Flunarizine 또는 cinnarizine 유발성 파킨슨 증상 진단을 위한 임상 척도

- ▷ Flunarizine 또는 cinnarizine으로 치료한 과거 이력이 있는 경우
- ▷ Flunarizine 또는 cinnarizine 치료 후 파킨슨병 진단을 받은 경우(최소 2가지의 파킨슨병 증상: 운동완서(bradykinesia), 경직, 자세 불안정(postural instability), 안정 시 떨림(resting tremor))
- ▷ 특발성 파킨슨병과 구분할 수 없는 임상 증상: 경직-운동 신경 장애 징후, 안정 및 기립 시 떨림, 주로 양측에서 시작, 대칭성 증상, 우울증과의 관련
- ▷ 대부분 고령의 환자, 특히 여성에게서 나타남
- ▷ Flunarizine 또는 cinnarizine 투약 중단 후 파킨슨병 증상에서 회복됨
- ▷ 파킨슨병을 유발할 수 있는 다른 원인(운동 장애 유발 가능 약물 포함)이 임상적 과거력과 신경학적 검사를 통해 배제됨

[He 'lio A.G. Teive, et al.(2004), Flunarizine and cinnarizine-



induced parkinsonism: a historical and clinical analysis,  
*Parkinsonism and Related Disorders* 10 (2004) 243–245]



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