

# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.  
(해당 사례는 경남 양산 서린프라자약국 변필임 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



## 콜키신 복용 후 전신 증상(배뇨곤란, 관절통, 무기력 등) 이상사례 발생



### 이상사례 보고 접수 내용

|          |  |
|----------|--|
| 나이·성별    | 55세 여성   |
| 현재 병력    | 발목과 발의 특발성 통풍  |
| 과거 병력    | N/A  |
| 진료 과목    | 정형외과   |
| 투여 목적    | 급성 통풍발작 의심되어 치료 목적 투여  |
| 의심 약물    | 콜키신 0.6mg(colchicine)  |
| 병용 약물    | 록소프로펜정 (loxoprofen),<br>애엽95%에탄올연조엑스정                                      |
| 이상 사례    | 전신 증상(배뇨곤란, 관절통, 무기력 등)  |
| 투약 시작일   | 2019년 9월 10일   |
| 발현 시점    | 처방약 2회 복용 후 해당 증상이 나타남   |
| 조치 사항    | 아세클로페낙100mg(aceclofenac),<br>에페리손 50mg(epersone),<br>애엽95%에탄올연조엑스정으로 처방 변경 |
| 이상 사례 경과 | N/A  |
| 사후 조치    | 처방 변경하였으며 지역의약품안전센터에 이상사례 보고함  |





▶ 55세 여성이 발목과 발의 특발성 통풍이 의심되어 정형외과를 방문하였고 콜키신정0.6mg(colchicine), 록소프로펜정(loxoprofen), 애엽95%에탄올연조엑스)정을 1일 3회 2일 동안 복용하도록 처방받았습니다. 혈액검사 결과가 나오면 요산수치를 바탕으로 페부소스타트(febuxostat), 알로푸리놀(allopurinol) 등을 처방받을 계획이었습니다.

그러나 환자는 처방약을 2회 복용한 후 소변이 잘 나오지 않고 몸이 무거운 증상과 함께 관절이 몸살처럼 아픈 전신 증상을 겪었습니다. 참기 힘들어 다시 병원 진료를 받았으며 아세클로페낙(aceclofenac), 에페리손(eperisone), 애엽95%에탄올연조엑스정을 1일 2회 5일 동안 복용하도록 처방 변경되었습니다.



대한약사회  
지역의약품안전센터

### 평가 의견 및 참고 사항

콜키신 복용 후 전신 증상(배뇨곤란, 관절통, 무기력) 이상사례 발생

▶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '가능함(possible)'으로 하였습니다.

→ 1. WHO-UMC 평가기준 '가능함(possible)'입니다.

- ① 약물투여와 이상사례 발생 간 시간적 연관성이 있고
- ② 질병이나 다른 약물에 의한 증상일 가능성을 배제할 수 없으며
- ③ 약물 투여 중단 시 및 재투여 시의 임상 반응에 대한 정보가 없으므로 '가능함'으로 평가합니다.





2. [가능함] 콜키신에 의해 중대한 이상반응이 나타날 수 있습니다. 근육 약화, 통증, 손가락과 발가락의 무감각 또는 저림, 출혈, 멍, 감염증 등 이상반응이 나타날 경우 즉시 의사의 도움을 받도록 합니다. 급성 중독 증상으로 감뇨가 발생할 수 있으며 심한 경우 사망에 이를 수 있습니다.
3. [가능함] 록소프로펜 복용 후 드물게 급성신부전, 네프로제증후군, 간질신장염이 나타나는 경우가 있으므로 배뇨곤란이 나타날 수 있습니다. 또한 소염진통제 복용환자에게서 체액저류 및 부종이 발생할 수 있습니다. 체액저류나 심부전이 있는 환자에게는 신중히 투여할 것을 권합니다.
4. [가능함] 애엽95%에탄올연조엑스정 복용 후 매우 자주 복부팽만, 상복부통, 속쓰림, 구역, 설사, 때때로 배뇨곤란이 나타날 수 있습니다.

5. 이 사례는 투약 중지 후 임상적 호전 여부를 알 수 없고, 이상반응의 원인으로 의약품 한 종류를 특정할 수 없으므로 허가사항에 반영되어 있는 내용에 따라 세 의약품을 모두 '가능함'으로 평가하였습니다. 그러나 특히 **콜키신에 의한 중독 증상 및 과용량 복용 시의 위험성에 대해 환기하고자 공유사례로** 선택하였습니다.

대한약사회 지역의약품센터에 접수된 콜키신 관련 이상반응 보고 중 특히 통풍 발작의 예방 목적으로 콜키신을 복용하는 경우, 허가사항의 용법·용량보다 과용량으로 복용하는 다수의



사례가 있었습니다(0.6mg 1일 3회 30일 복용 등).

## ▶ 상세 사항

콜키신 0.6mg은 급성통풍 발작의 치료 및 예방에 사용되는 약물로서 성인 치료 시 통풍 발작의 첫 징후가 나타나면 1.2mg을 복용하고 1시간 후에 0.6mg을 복용합니다. 고용량을 투여하여도 더 나은 유효성이 나타나지 않았으며 최대 권장량은 1시간에 걸쳐 1.8mg입니다. 통풍 발작 예방을 위해서는 1회 0.6mg을 1일 1-2회 복용하며 최대 권장량은 1일 1.2mg입니다.

Lexicomp에 의하면 성인 환자의 용법·용량은 다음과 같습니다.

### 1. 요산 감소 치료와 병행하여 통풍 예방 목적으로 복용 시

| 구분 | 내용  |
|----|---|
| 용량 | 0.5-0.6mg을 1일 1-2회 복용하도록 하며(최대 1일 1.2mg) 복용 후 위장관 장애가 심한 경우 격일로 0.6mg을 복용하기도 합니다.   |
| 기간 | 통풍 결절이 없는 경우  |
|    | 1) 요산 감소 치료를 통해 요산 수치가 정상 범위에 도달한 후 3-6개월 복용하거나, 2) 또는 요산 감소 치료와 병행하여 초기 6개월 동안 복용하도록 합니다.  |
| 기간 | 통풍 결절이 1개 이상 있는 경우  |
|    | 적정 복용 기간은 불명확하지만 일부 전문가들은 요산 감소 치료를 통해 요산 수치가 정상 범위에 도달하고 결절이 사라진 후 6개월 동안 복용하도록 권고하고 있습니다. 다만 요산 수치가 정상 범위에 도달해도 결절은 사라지지 않을 수 있습니다. |





## 2. 통풍(급성 발작) 치료 목적으로 복용 시

| 구분   | 내용   |
|------|--|
| 첫째 날 | <p>발작의 징후가 나타나면</p> <p>1) 1mg(또는 1.2mg)을 복용한 후 1시간 후 0.5mg(또는 0.6mg)을 복용합니다.</p> <p>2) 또는 0.6mg을 1일 3회 복용합니다(최대 1일 1.8mg).</p> <p>급성 발작이 나타난 시점에 이미 예방 목적으로 콜키신을 복용하고 있었다면 1일 1.8mg까지 고용량으로 복용하는 경우도 있습니다</p>                                |
| 둘째 날 | <p>발작 증상이 호전될 때까지 0.5mg(또는 0.6mg)을 1일 1-2회 복용합니다. 일부 전문가들은 증상이 호전되더라도 2-3일 정도 더 복용할 것을 권고하기도 합니다.</p> <p>급성 발작이 나타난 시점에 이미 예방 목적으로 콜키신을 복용하고 있었다면 2일째부터 증상이 호전된 후 48시간까지 0.6mg을 1일 2회(총 1일 1.2mg) 복용한 후 예방 목적으로 복용하던 용량으로 돌아가는 방법도 있습니다.</p> |
| 참고   | <p>치료는 발작의 징후가 나타나면 24-36시간 내에, 가능한 한 빠르게 시작되어야 합니다. 심각하거나 다관절 통풍 발작을 겪는 환자의 경우 NSAIDs 또는 글루코코르티코이드와 병용하여 치료할 수 있습니다.</p> <p>역사적으로 급성 통풍 발작에는 고용량의 콜키신이 사용되어 왔습니다. 그러나 고용량 복용법이 저용량 복용법보다 효과적이지 않았으며 저용량 복용법에서 안전성이 높았습니다</p>                |

콜키신의 장기연용으로 골수저하, 무과립구증, 백혈구감소증, 재생불량성 빈혈, 저혈소판 등의 **혈액장애**가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 해야 하며 **횡문근융해증**, **근육병증**이 나타날 수 있습니다. 또한 말초신경염, 신경병증 등 말초신경장





애가 나타날 수 있으며 설사, 구역·구토, 복통, 설사 등의 증상이 나타날 수 있습니다.

또한 **대량사용 또는 오용에 의해 급성중독증상**으로서 복용 후 수 시간 이내에 구역·구토, 복부통, 격렬한 설사, 인두부·위·피부의 작열감, 혈관장애, 속, 혈뇨, **감뇨**, **현저한 무력감**, 중추신경계의 상행마비, 헛소리, 경련, 호흡억제에 의한 사망이 나타날 수 있습니다. 이 약에 의해 중대한 이상반응이 나타날 수 있으므로 **근육 약화 또는 통증**, 손가락과 발가락의 무감각 또는 저림, 출혈, 멍, 감염 증가, 피로, 심한 설사, 구토, 입술·혀·손바닥이 회색빛이 돌거나 창백해지는 등의 이상반응이 나타날 경우 즉시 의사의 도움을 받도록 해야 합니다.

또한 2009년 8월 4일 식약처의 안전성 서한에 의하면 **콜키신 복용 중인 신장, 간 장애 환자에게 P-glycoprotein(P-gp) 억제제나 강력한 CYP3A4 억제제를 사용할 경우 사망을 비롯한 심각한 부작용**을 초래할 수 있습니다. FDA가 분석한 자료에 의하면 콜키신 제제와 관련한 169건의 사망 사례 중 과량 복용과 관련없는 117건 중 60건(51%)은 클래리스로마이신을 병용투여한 경우였고 이 중 대다수는 치료용량의 콜키신을 복용하였다고 합니다. 또한 사이클로스포린, 에리스로마이신 등의 P-gp 억제제나 강력한 CYP3A4 억제제 또는 베라파밀, 딜티아젬 등 칼슘채널차단제와 병용투여한 경우 사망이 나타났습니다.



## ▶ 문헌 조사

→ 콜키신의 주된 작용은 튜불린 파괴를 통해 염증 반응 경로 및 선천성 면역 반응을 하향 조절하는 것입니다. 콜키신의 치료 적용 영역은 통풍, 가족성 지중해열을 비롯하여 베체트병, 심낭염, 관상동맥 질환 및 기타 염증 또는 섬유성(fibrotic) 질환으로 확장되어 왔습니다.

콜키신은 치료역이 좁으며 급성 통풍 발작으로 복용 시에는 2시간 내에 1.8mg까지 복용합니다. 가장 흔한 이상반응으로 설사(23%), 인·후두통(3%) 등이 있으며 치료용량에서도 골수억제, 백혈구감소증, 과립구감소증, 혈소판감소증, 범혈구감소증 및 재생불량성 빈혈 등 혈액과 관련한 이상반응이 나타날 수 있습니다.

[Ying Ying Leung, et al. Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. Author manuscript; available in PMC 2016 Dec 1.]

→ 콜키신은 좁은 치료역(therapeutic index)을 가진 약물로서 무독성, 독성, 나아가 혼수상태를 일으킬 수 있는 치사량 간 명확한 구분이 없습니다. 1966년부터 2010년까지 MEDLINE 자료를 이용하여 체계적 문헌고찰을 한 결과 콜키신은 경구 투여 후 쉽게 흡수되나 초회통과효과가 큰 약물로서 체내 세포에 잘 부착하며 넓게 분포합니다. 주로 간에서 대사되지만 장-간재순환을 통해 신장으로 배설되기도 합니다. 일반



적으로 가족성 지중해열(familial Mediterranean fever, FMF) 예방 및 치료에는 성인 기준 1일 1.2–2.4mg, 급성 통풍에는 1일 1.2mg, 통풍 예방에는 주 3–4회 정도 1일 0.5–0.6mg 경구 투여 합니다. 1kg당 0.5mg을 넘는 양을 섭취한 경우 높은 치사율이 보고되었으며 7–26mg 경구 투여한 경우에도 사망에 이르는 경우가 있었습니다.

콜키신은 클래리트로마이신(clarithromycin), 에리트로마이신(erythromycin), 케토코나졸(ketoconazole), 사이클로스포린(cyclosporine), 자몽 주스 등 CYP 3A4 또는 P-glycol protein의 억제제와 병용 시 체내 농도가 증가할 수 있습니다. 스타틴 제제와 병용시에는 근육병증의 위험성이 증가할 수 있습니다.

콜키신은 세포내 미세관(microtubule)의 구성 단백질인 튜브린에 결합하여 미세소관망(network)을 방해하는데 이러한 작용의 연장선상에서 독성이 나타납니다. 결과적으로 콜키신의 영향을 받은 세포는 단백질 조립에 문제가 생기며 내포작용(endocytosis), 세포 외 배출(exocytosis)이 감소하고 세포 형태가 변화하며 세포의 운동성 감소, 유사 분열 정지, 심근 세포의 전도 및 수축성 저해 등의 현상이 나타나게 됩니다. 이러한 기전이 축적되면 다기관 기능 부전으로 연결될 수 있습니다.

콜키신 독성은 아래와 같이 주로 3단계에 걸쳐 순차적으로



또는 겹쳐서 나타납니다.

| 단계 및 발생 시간  | 특이사항  |
|---|---|
| 1. 위장관 단계<br>(gastrointestinal phase)<br>: 경구 투여 0-24시간 후           | 위장관에서 위장염과 유사한 증세가 나타나는데 정맥 투여 시에는 이러한 증상이 나타나지 않을 수 있습니다.<br>→ 오심, 구토, 설사, 복부 불편감, 저혈량증(hypovolemia), 백혈구증가증(leukocytosis)   |
| 2. 다기관 기능 부전 단계<br>(multi-organ failure phase)<br>: 경구 투여 24시간-7일 후 | 다기관 기능 부전이 급속히 진행될 경우 패혈증 또는 사망에 이를 수 있습니다. 기존에 신장 또는 간기능 저하 환자의 경우 예후가 나쁩니다<br>→ 호흡 곤란 증후군, 심장 부정맥, 심부전, 심장 마비, 뇌병증, 뇌 부종, 경련, 신부전, 간부전, 파종성 혈관 내 응고, 골수억제, 범혈구감소증, 용혈, 대사성 장애(대사성 산증, 저칼륨 혈증, 저나트륨혈증, 저칼슘혈증, 저혈당증(또는 고혈당증), 저인산혈증), 근육병증, 신경병증, 이차성 패혈증 |
| 3. 회복 단계(recovery phase)<br>: 경구 투여 7-21일 후                         | 급성 질환의 합병증이 없다면 대체로 완전한 회복이 이루어집니다.<br>→ 기관 장애 회복, 반동성 백혈구증가증, 탈모   |

일반적으로 콜키신 중독 위험은 용량 의존적이나 낮은 치료 역으로 인해 치료 용량과 독성을 나타내는 용량이 겹치는 부분이 발생할 수 있으며  $0.5\text{mg/kg}$  미만으로 섭취했을 때에도 위장관계 또는 혈액응고 이상반응이 나타날 수 있으며  $0.5\text{-}0.8\text{mg/kg}$  섭취 시 골수형성 부전증과 10%의 사망률, 0.8





mg/kg 섭취 시 사망이 보고된 바 있습니다. 콜키신은 유의한 질병 이환률과 사망률을 나타내는데에 있어 그 용량의 변화폭이 매우 넓으므로 독성 유무를 정의할 수 있는 명확한 용량이 알려져 있지 않습니다.

치료 용량의 콜키신을 복용하는 환자의 경우에도 복부 통증, 경련, 과다 연동운동, 설사, 오심, 구토 등의 이상반응을 겪을 수 있습니다. 이러한 위장관계 이상반응은 빈번하게 나타나며 복용 환자 91%에게서 진통 효과를 나타내기 앞서 나타나므로 내약성을 떨어뜨리게 하는 요인입니다. 그러나 위장관계 이상반응이 나타나지 않는다고 해서 콜키신을 빈번하게 투여하는 것은 매우 위험합니다. 급성 콜키신 중독에 의한 사망은 주로 혈류역학적 붕괴 및 심장 부정맥(일반적으로 경구 투여 24-36시간 후 또는 갑자기 발생 가능) 또는 감염, 출혈 합병증에 의한 것입니다. 콜키신 중독 후 근육병증, 신경병증 및 근육신경병증이 보고된 바 있으며 근위 팔다리의 위약감, 원위 감각 기관 장애, 원위 무반사(areflexia), 신경전도 장애 등이 나타날 수 있습니다. 다른 합병증으로는 섬망, 혼미, 혼수, 경련, 부신출혈, 파종성 혈관 내 응고, 탈모, 췌장염 등이 나타날 수 있으며 드물지만 케라틴 세포 사멸에 의한 독성 표피 고사와 같은 반응도 보고된 바 있습니다.

콜키신 중독은 비교적 드물지만 신호를 놓친다면 높은 사망률과 연결될 수 있으므로 그 특징에 대해 알고 있는 것이 중요



합니다.

[Finkelstein Y, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010 Jun;48(5):407-14.]

→ 콜키신은 급성 통풍 발작에 사용되는 약물로서 NSAIDs 효과가 없었거나 쓸 수 없는 환자들에게 사용됩니다. 콜키신은 독성에 대한 역치가 낮으므로 매우 주의를 기울여 사용해야 하며 신장 또는 간기능이 저하된 환자, CYP 3A4 억제제(프로테아제 억제제, 이미다졸(imidazoles), 클래리트로마이신, 심바스타틴(simvastatin), 에리트로마이신 등) 또는 P-glycoprotein 억제제를 복용하고 있는 환자에게는 금기입니다. 콜키신 독성은 12시간 후까지 지연되어 나타날 수 있으므로 과량 복용이 의심되는 환자의 경우 즉각적인 조치가 필요합니다. 복부 통증, 오심, 구토, 설사 등 독성의 초기 증상들에 대해 24시간 모니터링해야 하며 경련, 심장 이상, 신장 또는 간 부전, 호흡 저하, 고열, 골수 억제 등의 반응은 1-7일 후에도 나타날 수 있습니다. 콜키신 중독 시 특이적인 해독제는 없으며 활성탄(charcoal)이 사용될 수 있으나 대체로 치료법은 대증적입니다.

### ※ 주의사항

- 콜키신 복용 시 효과가 나타날 수 있는 가장 낮은 용량을 사용해야 하며 4일 동안 6mg을 초과 복용하면 안됩니다.
- 연령이 높은 환자와 간 또는 신장 기능이 저하된 환자의 경





우 콜키신에 의한 독성 위험이 높아집니다.

- 콜키신은 간 또는 신장 기능이 저하된 환자와 CYP3A4 또는 P-glycoprotein 억제제를 복용 중인 환자에게 사용해서는 안됩니다.
- 환자는 콜키신 과량 복용의 징후를 알아야 하며 복용량 또는 이상반응에 대해 우려가 된다면 전문가와 상담할 것을 권고합니다.

[“Colchicine: Beware of toxicity and interactions”, MEDSAFE, New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority, Prescriber Update 32(1): 2, March 2011]

→ 2012년부터 2016년까지 캐나다의 British Columbia Drug and Poison Information Centre에 접수된 콜키신 관련 신고는 51건이었습니다. 2건의 심각한 사례는 클래리트로 마이신과 병용한 결과 나타난 것이었습니다.

콜키신 중독을 치료할 수 있는 방법은 없으므로 예방이 중요합니다. 급성 통풍 발작에 사용하는 경우 콜키신의 적정 용량에 대한 연구는 제대로 이루어지지 않았습니다. 2009년 이전 까지는 통증이 완화되거나 독성 증상이 나타날 때까지 또는 최대 복용 가능량에 도달할 때까지 1일 3-4회 또는 2시간마다 복용하기도 하였습니다. 그러나 이후 행해진 무작위 대조 임상시험에서 저용량으로 사용하여도 효과가 있고 이상반응 발생률이 낮다는 사실이 밝혀졌습니다. 미국 류마티스 학회



(American College of Rheumatology)에서는 정상적인 신기능을 가진 환자의 경우 급성 통풍 발작 시 1.2 mg을 경구 복용하고 1시간 후 0.6mg를 추가 복용할 것을 권고하고 있습니다. 이후 최소 12시간 이후부터 0.6mg을 1일 1-2회 복용하도록 합니다.

[Dorothy Li, Colchicine Toxicity: What Pharmacists Need to Know, *BCPhA's The Tablet*. 2017; 26(2): 12-13.]



## WHO-UMC 인과성 평가 기준

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