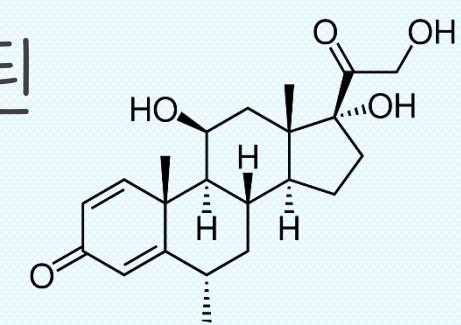


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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





이상사례 보고 상세 내용

▶ 54세 남성이 손 습진, 만성 피부 가려움증 등의 피부 질환 치료를 위해 **메틸프레드니솔론 4mg(methylprednisolone)** 과 항히스타민제, 외용스테로이드제제 등을 3년 이상 사용하였습니다.

그러던 중 지난 7월 경 갑자기 눈이 보이지 않아 안과 진료를 받은 후 상급 종합병원으로 전원, **스테로이드제제 장기 복용에 의한 망막수포 발생**을 진단받았습니다. 3개월 동안 안구 내 주사(intravitreal injection) 등의 치료를 받고 회복되었으며 그 동안 의심약물 사용을 중지하였습니다.

3개월 후 피부 질환 치료를 위해 다시 피부과에 방문하였으며 스테로이드제제 대신 **알리트레티노인 30mg(alitretinoin)으로 처방 변경**하였습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

메틸프레드니솔론 복용 후 망막장애 이상사례 발생

▶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '**상당히 확실함 (probable)**'으로 하였습니다.

→ 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. [상당히 확실함] 메틸프레드니솔론과 같은 스테로이드 연용에 의해 안압항진, 녹내장, 후낭하 백내장, 곰팡이나 바이러스에 의한 눈의 2차 감염을 초래할 수 있으므로 정기적으로 검사를 하는 것이 바람직합니다. 중심성 장액성 맥락망막증 등에 의해 망막장애, 안구돌출 등이 나타날 수 있습니다.

3. [가능함] 클로베타솔크림을 안검피부에 사용 시 안압 상승, 녹내장을 일으킬 수 있으므로 주의해야 합니다. 또한 대량 또는 장기간에 걸친 광범위한 사용, 특히 밀봉붕대법을 사용할 경우 후낭하백내장, 녹내장 등이 나타날 수 있습니다.

▶ 상세 사항

메틸프레드니솔론 4mg(methylprednisolone)은 부신피질 기능부전증 등의 내분비 장애, 류마티스성 장애, 전신성 홍반성 루푸스 등 교원성 질환, 알레르기성 질환 및 **천포창, 중증 다형성 홍반(스티븐스-존슨 증후군), 박탈성 피부염, 수포성 포진양 피부염, 중증 지루성 피부염, 중증 건선, 균상식육종 등**의 **피부 질환 치료에 사용됩니다.**

녹내장 환자가 복용할 경우 안압이 상승하여 녹내장이 악화될 수 있으며 후낭하백내장 환자는 증상이 악화될 수 있으므로 투여하지 않는 것을 원칙으로 하지만 특별히 필요한 경우에는 신중히 투여해야 합니다.





복용 후 나타날 수 있는 **눈의 이상반응**으로 연용에 의한 안압 항진, 녹내장, 후낭하백내장, 곰팡이나 바이러스에 의한 눈의 2차 감염이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 하는 것이 바람직합니다. 또한 **중심성 장액성 맥락망막증(central serous chorioretinopathy)** 등에 의한 망막장애, 안구돌출 등이 나타날 수 있습니다.

Lexicomp[®]의 '경고/주의사항'에 의하면 특히 눈과 관련하여 아래와 같은 내용에 유의해야 합니다.

질병 관련

● **눈 질환**: 백내장 또는 녹내장이 있는 환자의 경우 주의하여 사용해야 합니다. 장기 사용 시 안압 증가, 개방각 녹내장 등이 발생할 수 있으며 시신경염 치료에는 새로운 시신경염을 발생시킬 수 있으므로 사용을 권하지 않습니다. 눈에 단순헤르페스 감염력이 있는 환자의 경우 주의해서 사용하도록 하며 현재 감염되어 있는 환자는 사용해서는 안됩니다. 장기 사용 시 정기적인 눈 검사를 하도록 합니다.

이상 반응

● **눈**: (빈도 불명의) 실명, 안구돌출, 녹내장, 안압상승, 눈의 감염, 후낭하백내장, 시각 이상



▶ 문헌 조사

→ 코르티코스테로이드의 기전에 대해서는 여전히 연구가 진행되고 있으며 염증작용뿐 아니라 혈관신생, 산화적 스트레스, 세포자멸사 등에도 영향을 미치는 것으로 나타났습니다.

코르티코스테로이드는 아라키돈산의 움직임을 저해하고 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEG F) 경로를 포함한 다수의 사이토카인 경로를 하향조절하며 세포막과 비만세포의 과립을 안정화시키고 백혈구의 상호작용과 혈관벽을 통한 누출을 저해합니다. 이를 통해 염증 작용을 방해합니다.

[Gabrielle Weiner(2013). Savvy Steroid Use. American academy of ophthalmology, EyeNet Magazine, February 2013.]

→ 코르티코스테로이드는 유전자가 발현되는 방식에 변화를 가져오는데 특히 염증 경로에 관여하는 유전자 발현을 하향조절하여 염증세포들의 활성을 저해합니다. 염증을 조절하는 인체 능력을 감소시켜 염증을 치료하는 동시에 면역체계의 하향조절에 의해 감염의 위험을 증가시킬 수 있습니다.

코르티코스테로이드 사용에 의해 나타날 수 있는 눈의 주요 이상반응은 크게 4가지로 스테로이드 유도성 녹내장, 백내장, 상처 회복 지연, 감염에 대한 감수성 증가가 있습니다. 이러한 이상반응은 주의 깊은 모니터링을 통해 완화될 수 있으므로 사용 시 면밀한 주의가 필요합니다.





[Sahil Aggarwal(2018). Ocular Side-Effects of Corticosteroids. Moran Clinical Ophthalmology Resource for Education, *Basic Ophthalmology Review*, July 2018.]

대한약사회 지역의약품안전센터에 보고된 환자의 경우 이상사례에 대한 정확한 진단명을 알 수 없었으나 망막에 수포가 생기는 등 망막과 관련된 질환이 발생하였으므로 아래에서는 코르티코스테로이드 복용 후 나타날 수 있는 대표적인 망막질환인 중심성 장액성 맥락망막증(central serous chorioretinopathy, CSCR)과 관련된 자료를 소개합니다.

→ 중심성 장액성 맥락망막증(central serous chorioretinopathy, 이하 CSCR)은 전신 작용 코르티코스테로이드 사용 시 발생할 수 있는 망막질환입니다. 그러나 흡입, 비강, 경막 외, 관절 내, 피부, 안구 주위 등에 국소적으로 사용할 때에도 발생 가능한 것으로 보고되었습니다.

CSCR은 안구바닥(안저, fundus)의 후두극(posterior pole)에 망막하액(subretinal fluid)이 축적되어 생기는 질환이며 궁극적으로 망막박리를 일으킬 수 있습니다. CSCR은 일반적으로 한쪽 눈에 영향을 미치며 시야흐림 또는 시야왜곡 증상을 나타내는데 그 기전이 명확히 밝혀져 있지는 않지만 전신 작용 코르티코스테로이드, 임신, 쿠싱증후군 등에 의해 눈의 코르티솔이 영향을 받아 나타나는 것으로 여겨지고 있습니다.





시야흐림은 CSCR의 증상이지만 동시에 스테로이드 치료의 이상반응으로도 나타날 수 있으며 백내장, 녹내장 등 다양한 원인에 의해 나타날 수 있으므로 코르티코스테로이드 치료 시 시야흐림 또는 어떠한 형태로든 시각장애를 경험한 환자는 즉시 전문가에게 알리고 안과 전문의의 진료를 받아야 합니다.

[Medicines and Healthcare products Regulatory Agency(2017). Corticosteroids: rare risk of central serous chorioretinopathy with local as well as systemic administration. *Drug Safety Update* volume 11 issue 1, August 2017: 2.]

→ 터키에서 54세 남성이 비동맥전방허혈성시신경증(non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) 치료를 위해 코르티코스테로이드를 사용한 후 CSCR이 발생한 사례가 있었습니다. NAION으로 진단받은 환자는 methyl prednisolone을 3일 동안 1g/day로 정맥 투여 받았으며 이후 1주일 동안 1mg/kg/day로 경구 복용하였습니다.

코르티코스테로이드 치료를 시작하고 6일 후 환자는 건강했던 왼쪽 눈의 시력 저하를 호소하였고 CSCR로 진단 받았습니다. 코르티코스테로이드 투여 중지 2개월 후 환자의 시력은 정상으로 돌아왔으며 CSCR 증상은 사라졌습니다.

CSCR의 특징은 망막의 색소 상피 결함으로 인한 망막신경 각 상피(neurosensory retina)의 장액 분리입니다. CSCR은 주로 20~50세 사이의 남성에게서 발생하며 심리적인 스트레스, 내분비계 고코르티솔증, 코르티코스테로이드 의약품의 사



용과 관련되어 있습니다.

코르티코스테로이드 유발성 CSCR의 정확한 기전은 알려져 있지 않지만 콜라겐 합성 저해, 맥락막 모세혈관(choroidal capillary)의 투과성 증가, 망막 색소 상피의 이온 펌프 기능 장애에 의해 나타나는 것으로 여겨집니다. CSCR은 앞선 연구들에서 대체로 자발적으로 치료되거나 3~4개월 정도의 관찰치료 정도로 충분히 회복되었으나 기저 질환이 있는 등, 일부 경우에는 집중치료가 필요할 수 있습니다.

2011년 인도에서는 24세 남성이 왼쪽 안면 마비 치료를 위해 60mg/day의 prednisolone을 3일간 복용한 후 오른쪽 눈에 검은 점이 나타나 시야를 방해하는 것을 호소하였습니다. 검사 결과 CSCR로 진단받았으며 prednisolone 용량을 점차 감량하였고 1주일 내에 회복되었습니다.

코르티코스테로이드 사용 시에는 눈에서 나타날 수 있는 이상반응에 대해 충분히 인지할 필요가 있습니다.

[Zeynep Alkin, et al.(2015). Steroid-induced central serous chorioretinopathy in a patient with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Saudi J Ophthalmol.* 2015 Jul-Sep; 29(3): 232–234.]

→ CSCR은 주로 중년의 성인에게 발생하며 일반적으로 예후가 좋은 편이나 종종 황반에 영향을 주어 시력 상실을 초래할 수 있습니다. 특히 류마티스성 질환 등 전신 작용 스테로이드



를 장기 연용하는 환자의 경우 CSCR 발생 가능성을 염두에 두어야 합니다. CSCR 발생 시 대체로 코르티코스테로이드 용량 감량 또는 복용 중단을 통해 증상이 회복될 수 있습니다.

[Elia Valls Pascual, et al.(2015). Central serous chorioretinopathy and systemic corticosteroids in rheumatic diseases: report of three cases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 378.]



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