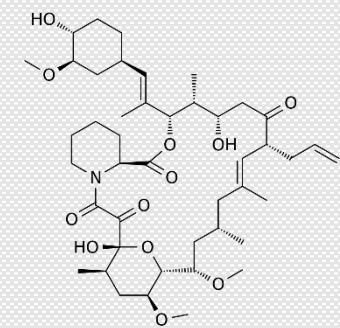


대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된
이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.
(해당 사례는 서울 다사랑약국 김미현 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



타크로리무스 복용 후 근육경련 이상사례 발생

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	62세 여성
현재 병력	혈청검사 음성 류마티스관절염
과거 병력	N/A
진료 과목	류마티스내과
투여 목적	류마티스관절염의 증상 완화
의심 약물	타크로리무스 2mg(tacrolimus)
병용 약물	에스오메프라졸 20mg·나프록센 500mg 복합제(esomeprazole·naproxen), 위령선·괄루근·하고초30% 복합제, 탄산칼슘(칼슘 100mg)·콜레칼시페롤 1,000IU 복합제(calciun carbonate·cholecalciferol)
이상사례	근육경련
투약 시작일	2019년 5월 3일
발현 시점	복용 직후 증상 발현
조치 사항	주치의 진료 후 처방에서 삭제
이상사례 경과	약물 중단 후 증상이 호전됨
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함



▶ 62세 여성이 류마티스관절염 증상이 심하여 5월 3일 타크로리무스 2mg(tacrolimus), 에스오메프라졸 20mg·나프록센 500mg 복합제(esomeprazole·naproxen), 위령선·гал루근·하고초30% 복합제, 탄산칼슘(칼슘 100mg)·콜레칼시페롤 1,000IU 복합제(calciuim carbonate·cholecalciferol)를 처방받아 복용하기 시작하였습니다.

환자는 복용 후 얼마 되지 않아 **사지가 뒤틀리고 저린 근육 경련 증상**을 경험하였으며 **입이 돌아가기도 하였다**고 합니다. 환자는 임의로 타크로리무스 **복용을 중지**하였고 다음 번 진료 시 주치의와의 상담 후 처방을 삭제하였으며 에스오메프라졸·나프록센 복합제와 위령선·гал루근·하고초30% 복합제 복용은 지속하였습니다. **환자의 근육경련 증상은 사라졌다**고 합니다.

참고로 해당 사례는 '**DUR 고도화 시범사업**' 참여기관인 다사랑약국의 환자에 대한 집중모니터링 활동 중 발견되었습니다.



▶ 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 중단하거나 용량을 감량하였을 때 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었으며
- ④ 재투여 시 임상반응에 대한 정보는 없으므로 상당히 확실함으로 평가합니다.

2. [상당히 확실함] **타크로리무스(tacrolimus)** 복용 후 외국에서 전신경련, 의식장애, 착란, 언어장애 및 시각장애(피질맹 포함), 반신불수 등이 보고된 바 있습니다. 이러한 이상반응이 나타난 경우에는 신경학적 검사, CT, MRI를 이용하여 관찰하고 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 하도록 합니다.

▶ 상세 사항

타크로리무스 2mg(tacrolimus)은 신장·간 이식에서의 거부 반응 억제, 골수이식 후 조직이식 거부반응과 이식편대숙주반응 질환에 사용되는 **면역억제제**이며 항류마티스제(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD)로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우의 **만성류마티스관절염에도 사용** 됩니다. 또한 스테로이드제제 투여로 효과가 불충분하거나 이상반응으로 인해 스테로이드제제 증량을 할 수 없는 경우의 루푸스신염 치료에도 허가를 받았습니다.

만성류마티스관절염 치료를 위해 통상 **성인에게 타크로리무스 3mg을 1일 1회 저녁식사 후에 경구투여**하는데 이상반응이 나타난 환자의 경우에는 정기적인 모니터링이 요구됩니다.



면역억제제를 사용하는 환자는 **감염에 대한 감수성의 증가와 림프종 발생 가능성**이 있으므로 주의하여 모니터링해야 하며 타크로리무스는 고용량 사용 시 **신경독성 및 신독성**을 유발할 수 있습니다.

또한 복용 후 나타날 수 있는 중대한 이상반응 중 때때로 **경련**이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 해야 하며 **중추신경계 이상 반응으로 전신경련**, 의식장애, 착란 등이 나타날 수 있습니다.

타크로리무스의 임상시험 중 신장이식, 간이식 환자들에게서 발생한 3% 이상 15% 미만의 이상반응 중 **관절통, 전신성 경련, 사지 경련, 근육통, 근무력증, 골다공증, 관절질환, 통증성 근육경련(cramps), 움직임 감소** 등이 있었습니다.

참고로 환자의 처방에 대한 Lexicomp[®]의 약물상호작용 분석 결과 **타크로리무스와 에스오메프라졸**은 치료 수정을 고려해야 하는 **D등급**, **타크로리무스와 나프록센**은 치료 모니터링이 필요한 **C등급**으로 나타났습니다.

약물상호작용

D 타크로리무스 – 에스오메프라졸: PPI(프로톤펌프억제제)는 타크로리무스의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다. 대부분의 PPI는 CYP2C19와 CYP3A에 의해 대사되며 체외 실험에서 PPI들은 CYP2C19를 최소 어느 정도 억제하는 것으로



나타났습니다. PPI에 의해 타크로리무스의 대사가 저해되거나 당단백질에 의한 수송이 저해되어 혈중 농도가 증가할 수 있습니다. 다만 라베프라졸(rabeprazole), 판토프라졸(pantoprazole)은 타크로리무스와 유의한 상호작용을 일으킬 가능성이 낮습니다.

C 타크로리무스 – 나프록센: NSAIDs는 타크로리무스의 신독성을 강화시킬 수 있습니다. 타크로리무스 치료 중 이부프로펜을 추가 복용한 후 급성 신부전을 경험한 두 건의 사례보고가 있었습니다. 타크로리무스와 이부프로펜이 신장 손상을 일으킨 기전은 불분명하나 각각 신독성이 있는 약물들을 병용할 경우 신부전의 위험이 증가할 수 있습니다.

A

C 알려진 상호작용 없음

X 치료를 모니터링해야 함

B

D 조치를 취할 필요 없음

치료 수정을 고려해야 함

병용 금기

▶ 문헌 조사

→ 칼시뉴린(calcineurin)은 골격근량 조절에 영향을 미쳐 골격근의 비대 또는 위축을 발생시킬 수 있습니다. 근육량은 세포내 신호전달과정을 통해 일어나는 단백질 합성과 분해의 균형에 의해 변화하는데 칼시뉴린에 의한 신호 전달은 심근과 골격근 모두에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있습니다. 칼시뉴린은 단백질 포스파타아제-3이라고도 하며 세린



/트레오닌 포스파타아제로서 세포 내 칼슘 농도 증가에 의해 활성화되고 골격근에서 근원세포(myoblast) 모집, 근관세포(myotube) 분화, 섬유 종류 결정, 근육 손상 시 회복 등에 관여합니다.

장기이식 후 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor, 이하 CI)를 투여받는 환자들은 대체로 골격근의 신호전달을 변화시킬 수 있는 당질코르티코이드, 스타틴, 콜키신 등을 병용하는 경우가 많으므로 CI가 환자의 근골격근에 미치는 영향을 명확히 구별하기는 힘듭니다. 또한 CI는 신경독성이 있고 제2형 당뇨병을 발생시키거나 말초신경병증을 유발시킬 수 있으며 이러한 증상들 역시 환자의 근육을 위축시킬 수 있습니다. 그러나 칼시뉴린과 근육섬유 크기 간의 상관관계 및 인과관계는 확실하며 유전자 실험에서 높은 농도의 CI는 근육의 재성장 및 비대를 저해한 바 있습니다. 특히 종아리 뒤의 비장근(soleus)과 같은 느린섬유근육(slow-fiber muscles)들에서 CI의 근육 비대 저하 기능이 크게 나타났으며 이는 칼시뉴린의 활성이 빠른 근육보다 느린 근육에서 더 크게 나타나는 것과 일맥상통합니다.

[Matthew B. Hudson & S. Russ Price.(2014). Calcineurin: A Poorly Understood Regulator of Muscle Mass. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Oct; 45(10): 2173–2178.]

→ 이탈리아의 장기이식 전문병원에서 신장이식을 받은 243명의 환자 중 2명이 갑작스럽게 심각한 하지 통증을 호소하였



습니다.

사망자로부터 신장이식을 받은 49세 남성은 타크로리무스와 스테로이드 치료를 병행하고 있었으며 수술 시에는 바실릭시맙(basiliximab)을 투여받은 바 있습니다. 이식 한 달 후 환자는 발목, 무릎, 발과 손의 관절에서 통증을 느꼈으며 통증은 매우 심해져 목발을 짚어야 하는 상황에 이르렀습니다. 부종, 발적, 발열, 피부 변화, 류마티스질환, 횡문근융해증 등의 징후는 없었습니다. 환자는 1일 2회 5mg의 타크로리무스를 복용하였습니다. 환자의 증상은 CI유도성통증증후군(calcine-urin-inhibitor induced pain syndrome, CIPS)으로 의심되어 타크로리무스 투여를 중단하고 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)과 스테로이드로 치료하였으며 5개월 후 타크로리무스 1일 2회 2mg을 다시 복용하기 시작하였습니다. 환자의 증상은 점차 회복되었고 증상이 나타나기 시작한 후 8개월쯤 되었을 때 완전히 사라졌습니다.

역시 사망자로부터 신장이식을 받은 42세 남성이 사이클로스포린(cyclosporine), 에베로리무스(everolimus) (1일 2회 1mg), 스테로이드를 복용하고 있었으며 수술 시에는 바실릭시맙을 투여받았습니다. 환자는 동맥성 고혈압으로 인해 칼슘채널차단제를 복용 중이었습니다. 이식 6개월 후 환자는 발의 통증을 호소하였고 걷기 힘들게 되었으며 당시 사이클로스포린을 1일 2회 100mg 복용 중이었습니다. 각종 진



단검사에서는 어떠한 이상도 나타나지 않았습니다. 증상이 나타난 지 3개월 후 상태는 매우 심각해졌으며 환자는 누워만 있게 되었습니다. 환자는 고지혈증으로 인해 에베로리무스 복용을 중단하였으며 사이클로스포린과 스테로이드 복용은 지속하였습니다. 환자의 증상은 점차 호전되어 2달 후 완전히 회복되었고 이는 증상이 나타난 지 7개월 정도 지난 시점이었습니다.

1990년대 후반부터 장기이식 후 나타나는 통증증후군에 대한 보고가 증가하기 시작했는데 이는 장기이식받은 환자의 5% 정도에서 나타났으며 주로 CI(사이클로스포린, 타크로리무스 등)와 관련있었습니다. CI유도성통증증후군은 2001년 처음으로 보고되었으며 특히 신장이식을 받은 환자에게서 근육, 관절, 뼈의 통증이 갑자기 나타나는 것으로 알려졌습니다. 이러한 증상이 CI의 등장과 유사한 시점에 나타나기 시작했으므로 전문가들은 CI를 그 원인으로 의심하게 되었습니다. 아직 기전이 명확하지는 않으나 CI는 뼈의 관류(bone perfusion)와 투과성에 영향을 미쳐 혈관의 변화를 초래하고 뼈 내부의 혈관수축 및 골수부종을 일으킬 수 있습니다. 특히 환자가 서 있을 때에 정맥 혈압이 높아지기 때문에 하지가 가장 영향을 받기 쉽습니다. 증상은 주로 대칭성 하지 통증, 발, 발목, 무릎의 뼈 통증을 동반하며 주로 면역억제 치료 시작 후 한 달에서 몇 달 내에 발생하고 이후 몇 달 이내에 자연스럽게 소멸합니



다. 통증은 걷거나 서 있을 때 더 커지며 다리를 높인 상태로 휴식을 취하면 완화됩니다.

CI유도성통증증후군은 드물지만 환자를 매우 약하게 만드는 이상반응이므로 장기이식 후 CI 사용자들은 이를 인지하고 주의깊게 모니터링할 필요가 있습니다. 증상은 혈중 사이클로스 포린 또는 타크로리무스의 농도가 정상 범위임에도 나타날 수 있으며 완전히 가역적이고 몇 개월 내에 후유증 없이 소실될 수 있습니다.

[A Collini, et al.(2006). Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome after organ transplantation. *Kidney International* 70, 1367–1370.]

→ CI 복용 후 신경독성에 의해 피부감각장애(촉각 과민), 찌릿찌릿한 통증(electric shock-like pain), 손발 끝의 다루기 힘든 진통제 저항성 통증 및 심각한 가려움 등이 나타날 수 있습니다. 이러한 증상들은 CI 용량을 감량하거나 칼슘채널차단제를 투여하는 것으로 완화될 수 있으며 CI유도성통증증후군과 유사하나 증상이 일치하지는 않습니다.

일본에서 필라델피아 염색체 양성 급성림프구성백혈병(Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, Ph+ALL)을 진단받은 35세 여성이 동종골수이식을 받은 후 이식편대숙주병 예방을 위해 단기간의 메토트렉세이트(methotrexate)와 지속적인 타크로리무스 0.02mg/kg 정맥주사를 주입받았습니다. 11일째에 환자는 40°C의 고열



과 함께 전신의 홍피증과 수성설사를 호소하였는데 이는 급성 이식편대숙주병에 의해 발생한 것이었으며 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone)을 투여하자 피부와 장의 증상은 사라졌습니다. 15일째에 환자는 갑자기 심각한 피로와 오른쪽 다리 아래 부분의 통증을 느꼈으며 3일 후 증상은 양쪽 다리의 참을 수 없는 가려움으로 바뀌었습니다. 가려움 부위는 생식기로 옮겨갔으며 다음 날 증상은 자각과민으로 바뀌었습니다. 환자는 매우 가벼운 접촉에도 전기가 통하는 듯한 찌릿찌릿한 고통을 호소했습니다. 20일째에는 양쪽 허벅지가 매우 극심하게 따끔거리는 양상이 나타났으며 환자는 아시클로버(acy-clover), 미카펑긴나트륨(micafungin sodium), 메로페넴(meropenem), 반코마이신(vancomycin), 필그라스팀(filgrastim)을 CI와 함께 투여받았습니다.

CI유도성통증증후군이 의심되어 타크로리무스 투여를 중단하고 사이클로스포린 A와 미코페놀레이트 모페틸로 처방을 변경하였지만 이식편대숙주병이 완전히 조절되지 않았으므로 CI를 완전히 중단할 수는 없었습니다. 130일째에 사이클로스포린 A 투여를 중지하였으나 198일째, 세균성 폐렴으로 사망할 때까지 환자의 심각한 통증은 계속되었습니다.

CI의 이상반응에는 신부전, 부종, 고혈압, 잇몸부종, 신경독성 등이 있습니다. 조혈모세포를 이식받은 환자에게서 CI에 의한 신경독성은 3%에서 30%까지 발생 가능합니다. CI에



의한 신경독성의 일반적인 증상은 손떨림, 두통, 경련 등이며 대체로 약물 중단 후 2달 내에 회복됩니다.

CI가 신경병증성 통증을 유발하는 기전은 밝혀지지 않았으나 일반적으로 신경병증성 통증은 통각수용기(nociceptor)를 포함한 일차구심기관이 손상되어 자극에 매우 민감하게 되고 자극이 없는 상태에서도 자극을 위한 전달 신호가 유도됨에 따라 발생합니다.

CI는 신경독성을 가지고 있어 신경세포자멸사(neuronal apoptosis) 및 희소돌기아교세포(oligodendrocyte) 사멸을 유도하여 일차구심기관을 손상시킬 수 있습니다. CI유도성신경병증은 적기에 발견하여 치료하는 것이 중요한데 특히 CI 투여를 중단하는 것이 제일 첫 단계입니다.

그러나 많은 경우 장기이식 후 CI 투여를 중단하는 것이 쉽지 않습니다. 미코페놀레이트 모페틸 또는 항흉선세포글로불린(antithymocyte globulin) 등이 대안으로 사용될 수 있으나 이식편대숙주병 예방에 CI 외에 사용할 수 있는 2차 약물에 대한 합의가 없는 상황이기 때문입니다. 전문가들은 CI의 잠재적이지만 심각한 이상반응에 주의를 기울이고 투여 받는 환자를 주의 깊게 모니터링해야 할 것입니다.

[Nobuharu Fujii, et al.(2006). Calcineurin Inhibitor-Induced Irreversible Neuropathic Pain after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Int J Hematol.* 2006 Jun;83(5):459-61.]



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