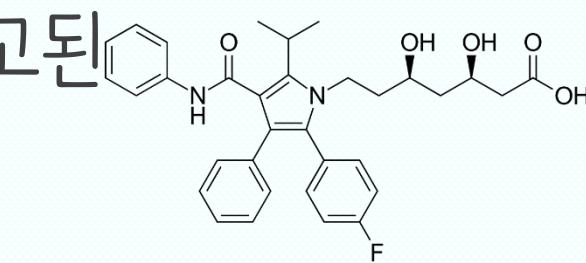


대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

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



아토르바스타틴 복용 후 급성 췌장염 이상사례 발생



이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	65세 남성
현재 병력	고혈압, 이상지질혈증(고지혈증)
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	혈압 및 혈중 콜레스테롤 조절 목적
의심 약물	아토르바스타틴 10mg(atorvastatin)
병용 약물	올메사르탄메독소밀 20mg(olmesartan medoxomil), 콜린알포세레이트 400mg (choline alfoscerate)
이상사례	급성 췌장염
투약 시작일	최소 1년 이상 복용 중
발현 시점	2019년 12월 중 발현
조치 사항	응급실에서 치료 후 회복되었고 환자는 다른 약물을 의심, 약국에 방문하였으나 평가 후 아토르바스타틴을 의심 약물로 보고함
이상사례 경과	치료 후 회복됨
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함





▶ 65세 남성이 이상지질혈증(고지혈증)으로 인해 아토르바스타틴 10mg(atorvastatin)을 1일 1회, 1년 이상 복용해 오던 중 상세 불명의 심한 흉통과 복통으로 응급실에 내원하였습니다. 검사 후 급성 췌장염 진단을 받았으며 치료 후 회복하였습니다.

환자는 병원 치료 중 약물에 의한 급성 췌장염 가능성에 대해 인지하고 스스로 콜린알포세레이트를 의심하여 약국에 방문, 상담하였으나 아토르바스타틴이 의심약물로 추정되어 이상사례 보고를 하였습니다.



대한약사회
지역의약품안전센터

평가 의견 및 참고 사항

아토르바스타틴 복용 후 급성 췌장염 이상사례 발생

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

→ 1. 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0 기준 ‘가능성 높음(=상당히 확실함, probable)’입니다(WHO-UMC 기준에서는 투여 중지 관련 정보가 없으므로 가능함(possible)).

- ① 약물투여와 이상사례 발생의 선후관계가 있고 (+3)
- ② 감량 또는 중단을 시행하지 않았으며 (0)
- ③ 약물에 의한 이상사례 과거력 정보가 없고 (0)
- ④ 병용약물 단독으로 이상사례를 설명할 수 없으며 (+2)
- ⑤ 비약물요인에 대한 정보가 없고 (0)
- ⑥ 허가사항에 반영되어 있으며 (+3)





- ⑦ 약물 재투여 정보가 없고 (0)
- ⑧ 유발검사, 약물농도 검사 등 특이적인 검사를 시행하지 않았으므로 (0)

총 8점이며 이는 '가능성 높음(=상당히 확실함, probable, 6-11점 > 70%)' 구간에 해당합니다.

2. [가능성 높음] 아토르바스타틴의 임상시험에서 모든 반응이 인과관계가 있는 것은 아니지만 이상반응으로 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능 검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염이 추가로 보고된 바 있습니다.

▶ 상세 사항

스타틴(statin) 계열의 약물은 콜레스테롤 합성의 속도조절단계인 HMG-CoA를 메발론산(mevalonic acid)으로 전환시키는 과정에 작용하는 **효소인 HMG-CoA 환원효소**(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase)를 억제하여 LDL 콜레스테롤 및 중성지방을 낮추고 HDL 콜레스테롤을 높여 원발성고지혈증 등의 치료에 사용되는 약물입니다.

아토르바스타틴을 투여 전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, **하루 중 아무 때나 음식물과 상관 없이 투약**할 수 있습니다.

복용 후 현저한 **크레아티닌키나아제(CK)** 레벨 상승이 나타나



거나 **근육병증**으로 진단 또는 의심되는 경우 아토르바스타틴 치료를 중단해야 합니다.

간·담도계 이상반응으로 때때로 간염, 드물게 **담즙정체**, 매우 드물게 간부전이 나타날 수 있으며 소화기계 이상반응으로 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, **췌장염** 등이 나타날 수 있습니다.

▶ 문헌 조사

→ 약물 유도성 췌장염은 급성 췌장염 중 1.4-2%를 차지하는 것으로 알려졌으나 이는 과소측정된 수치라는 견해들이 있습니다. 췌장염과 관련된 많은 약물 중 특히 statin 계열의 약물 복용 후 급성 췌장염이 발생했다는 보고가 증가하고 있습니다.

5세에 외상성 뇌손상과 복합부분발작, 신장세포 암으로 인해 신장 부분 절제의 과거 병력이 있는 58세 백인 남성이 실신한 사례가 있었습니다. 환자는 지난 한 달간 오른쪽 상복부에서 통증을 느꼈으며 통증은 점차 악화되었습니다. 환자는 췌장염 진단을 받았고 과거와 현재 병력 및 상태에 대해 면밀히 검사한 결과 췌장염의 원인으로 valproic acid, omeprazole, simvastatin, 세 가지 약물을 의심하게 되었습니다.

환자는 6주 전부터 venlafaxine(serotonin과 norepinephrine 재흡수를 강하게 억제하며 dopamine 재흡수를 약하게 억제)을 복용하고 있었는데 venlafaxine은 simvastatin



과 동일한 간효소(CYP3A4)에 의해 광범위하게 대사됩니다. 환자는 simvastatin을 10년 이상 복용해왔습니다. Omeprazole은 CYP2C19에 의해 광범위하게 대사되며 CYP3A4에 의해서는 매우 일부가 대사됩니다. Valproic acid는 CYP3A4에 의해 대사되지 않습니다.

스타틴 계열의 약물이 췌장염을 유발시키는 기전에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않지만 면역 매개 염증 반응, 직접적 세포 손상, 대사 효과(metabolic effect) 등에 의한 것으로 보고된 바 있습니다. 또한 3개의 사례 보고에서는 약물 상호작용이 가장 유력한 원인으로 드러났습니다.

1. Lovastatin과 erythromycin의 상호작용에 의해 급성 췌장염을 비롯, 다기관 독성 발생
2. Lovastatin과 gemfibrozil의 상호작용에 의해 횡문근융해증을 동반한 급성 췌장염 발생
3. Simvastatin과 fenofibrate의 상호작용에 의한 급성 췌장염 발생

이 사례들은 statins가 간 CYP450 효소에 의해 산화적으로 대사되는 것을 다른 약물이 저해하여 발생한 것으로 보입니다. Venlafaxine은 CYP3A4에 의해 주로 대사되므로 simvastatin의 대사를 저해, 환자의 급성 췌장염 발생에 영향을 미쳤을 가능성이 있습니다. 흥미롭게도 CYP3A4에 의해 대사되지 않는 유일한 statin계 약물인 pravastatin 복용 시 우수한 내



약성을 보였던 환자가 atorvastatin으로 약물을 변경하여 복용한 후 atorvastatin 유발성 췌장염을 보고한 사례가 있었습니다.

Statins 유발성 췌장염은 대부분 복용 후 수 개월 또는 수 년 후 발생하였으나 체계적 문헌고찰에 의하면 statins 유발성 췌장염은 statins 복용 누적량과 관계가 없었으며 대체로 경증으로 나타났고 심각하거나 생명을 위협하는 경우는 매우 드물었습니다.

급성 췌장염은 췌장의 국소적 염증반응을 포함하고 있으며 이는 전신 염증 반응 체계(systemic inflammatory response system, SIRS)의 활성화와 관련이 있습니다. Statins는 급성 췌장염의 발병원에 영향을 미칠 수 있는 강력한 항염증 작용을 할 수 있으며 염증 반응에 영향을 미치는 경로는 아래와 같습니다.

1. Statins는 전신 염증 반응 체계의 하위 단계 작용을 저해하여 리간드-수용체 작용을 방해할 수 있습니다.
2. Statins는 염증의 급성 반응을 둔화시킬 수 있습니다.
3. Statins는 내피의 활성화, 기능 장애 등의 일련의 과정에서 내피 보호 효과를 나타낼 수 있습니다.
4. 세포자멸사에 관여하는 statins는 구조적인 산화질소 합성과 유도성 산화질소 합성 간의 균형에 도움을 주어 혈액학적 안정성을 유지하도록 합니다.



최근 수행된 메타분석에서는 statins 사용이 트리글리세리드가 정상 또는 약하게 상승된 환자에게서 췌장염 발생 위험을 감소시킨다는 결과가 나타난 바 있습니다. 또한 statins 복용 환자들에게서 담즙산 콜레스테롤 및 담석 생성이 감소하였습니다. 그러나 이 연구는 췌장염을 1차 종말점으로 포함시키지 않았으며 고중성지방혈증 환자를 배제하였기 때문에 일반화하기 어려운 점이 있습니다.

Statins는 전신 염증 반응 경로에 영향을 미쳐 급성 췌장염 발생 위험을 감소시킬 수 있는 반면, 독성 대사물의 축적에 의해 장기적으로 위험성을 증가시킬 수도 있습니다. 특히 최근 급성 관상동맥 관련 질환을 겪은 환자의 경우 statins가 가진 편익이 위험을 훨씬 상회합니다. Statins 복용 후 급성 췌장염 발생에 대한 사례는 꽤 보고된 바 있으나, statins와 급성 췌장염 발병 간의 정확한 관계를 밝히기 위해서는 추가적으로 잘 설계된 연구가 필요합니다.

[Etienne, D., & Reda, Y. (2014). Statins and their role in acute pancreatitis: Case report and literature review. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 5(3), 191–195.]

→ 급성 췌장염은 알코올 소비, 담석, 고중성지방혈증, 당뇨병 등에 의해 세계적으로 증가하고 있는 질병입니다.

대만에서 1998년부터 2011년까지 급성 췌장염 진단을 받은 20세에서 84세까지의 환자 5,810명과 무작위로 선별한 급성 췌장염을 앓지 않은 대조군 5,733명에 대해 연구한 결과 at-



atorvastatin을 복용하고 있는 경우 급성 췌장염 발생률이 다소 증가하는 것으로 나타났습니다(odds ratio 1.67). 실험군과 대조군에서 atorvastatin을 복용하고 있는 비율은 각각 1.45%, 0.87%였습니다.

Atorvastatin이 급성 췌장염에 영향을 미치는 정확한 기전은 알 수 없으며 급성 췌장염 발병과 약물 용량과의 관련성은 나타나지 않았습니다. 이를 통해 atorvastatin이 췌장에 직접적인 독성을 나타내거나 환자 특이적인 반응에 의해 급성 췌장염을 발병시켰을 가능성에 대해 유추해볼 수 있습니다. Atorvastatin 유발성 급성 췌장염은 이 약물의 알레르기 또는 과민 반응에 의한 것일 수 있습니다.

설명 가능한 또 다른 기전은 atorvastatin과 다른 약물의 상호작용입니다. 이는 주로 CYP450 3A4 동종효소 저해에 의해 유발되는데 CYP450 3A4 효소를 저해하는 약물과 atorvastatin을 병용하는 경우 췌장에 대한 잠재적인 독성 효과가 증가할 수 있습니다.

Atorvastatin이 급성 췌장염 발병의 위험 인자인지 확인하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하지만, 환자가 명확한 병인이 없는 급성 췌장염 진단을 받았을 때 atorvastatin을 복용하고 있다면 의료 전문가는 atorvastatin 유발성 췌장염의 가능성을 염두에 둘 필요가 있습니다.

[Shih-Wei Lai, Cheng-Li Lin, & Kuan-Fu Liao.(2016). Atorvastatin



Use Associated With Acute Pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*.
2016 Feb; 95(7): e2545.]

한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0(2009)

시간적 선후관계

▷ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?

- 선후관계 합당 (+3)
- 선후관계 모순 (-3)
- 정보없음 (0)

감량 또는 중단

▷ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?

- 감량 또는 중단 후 임상적 호전이 관찰됨 (+3)
- 감량 또는 중단과 무관한 임상경과를 보임 (-2)
- 감량 또는 중단을 시행하지 않음 (0)
- 정보없음 (0)

유해사례의 과거력

▷ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?

- 예 (+1)
- 아니오 (-1)
- 정보없음 (0)

병용약물

▷ 병용약물에 대한 정보가 있는가?

- 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 없는 경우 (+2)
- 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 있는 경우 (-3)
- 의심약물과 상호작용으로 설명되는 경우 (+2)
- 병용약물에 대한 설명이 없는 경우 (0)
- 정보없음 (0)

비약물요인

▷ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?

- 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1)
- 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1)
- 정보없음 (0)

약물에 대해 알려진 정보

- 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3)

- 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2)
- 알려진 바 없음 (0)

재투약

▷ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?

- 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3)
- 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2)
- 재투약하지 않음 (0)
- 정보없음 (0)

특이적인 검사

▷ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?

- 양성 (+3)
- 음성 (-1)
- 결과를 알 수 없음 (0)
- 정보없음 (0)

▷ 최고 점수 : 19점, 최하 점수 : -13점

- 12점 이상 : 확실함(Certain) > 90%
- 6-11점 : 가능성 높음(Probable) > 70%
- 2-5점 : 가능성 있음(Possible) 50%
- 1점 이하 : 가능성 낮음(Unlikely) < 30%

