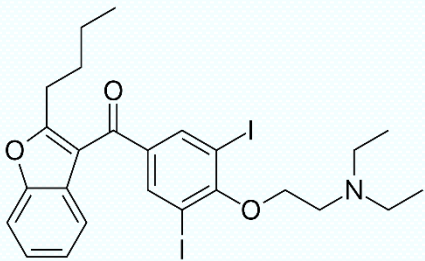


# 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유

대한약사회 환자안전약물관리본부 지역의약품안전센터에 보고된 이상사례 중 일부 사례에 대한 내용을 공유합니다.  
(해당 사례는 대구 배약국 배은주 약사님의 보고에 대한 평가 내용입니다.)



아미오다론 복용 후 마비성 보행 이상사례 발생

이상사례 보고 접수 내용

나이·성별	79세 여성
현재 병력	심부전; 달리 명시되지 않은 심장성, 심근 또는 심근부전
과거 병력	N/A
진료 과목	내과
투여 목적	심혈관계 질환 치료를 위해 복용
의심 약물	Amiodarone hydrochloride 200mg(아미오다론)
병용 약물	Nebivolol 5mg(네비보롤), hydrochlorothiazide 25mg(히드로클로로티아지드), warfarin sodium 2mg(와파린)
이상사례	마비성 보행
투약 시작일	2019년 12월 12일
발현 시점	복용 후 이상반응을 느낌
조치 사항	2020년 1월 6일 처방에서 0.5정으로 용량 감량
이상사례 경과	N/A
사후 조치	지역의약품안전센터에 이상사례 보고함



## 이상사례 보고 상세 내용

▶ **79세 여성**이 심혈관계 질환으로 인해 2019년 12월 12일부터 **amiodarone hydrochloride 200mg 1일 2회**, nebivolol 5mg 0.5정 1일 1회, hydrochlorothiazide 25mg 0.5정 1일 1회, warfarin sodium 2mg 1일 1회를 처방 받아 복용하기 시작하였습니다.

환자는 복용 후 곧 **다리가 저리고 걸을 때 마비감**을 느끼게 되었습니다. **걸을 때 많이 불편했으며 걷기 힘들어졌다고** 합니다.

환자는 다른 약들과 달리 1일 2회 복용하는 **amiodarone 복용 후 증상을 심하게 느꼈으며** 며칠 휴약 후 재투여 시 같은 증상이 나타난 것으로 보입니다. 2020년 1월 6일 처방에서는 **amiodarone 1회 투여량을 0.5정(100mg)으로 감량**하였습니다.



대한약사회  
지역의약품안전센터

## 평가 의견 및 참고 사항

아미오다론 복용 후 마비성 보행 이상사례 발생

▶ 지역의약품안전센터에서는 인과성 평가를 '**가능성 높음(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 중단에 대한 정보가 없으며 (0)
- ③ 약물에 의한 이상사례 과거력 정보가 없고 (0)





- ④ 병용약물 단독으로 이상사례를 설명할 수 있으며 (-3)
- ⑤ 비약물요인으로 이상사례가 설명되지 않고 (+1)
- ⑥ 허가사항에 반영되어 있으며 (+3)
- ⑦ 약물 재투여 시 동일한 이상사례가 발생하고 (+3)
- ⑧ 유발검사, 약물농도 검사 등 특이적인 검사를 시행하지 않았으므로 (0)

총 7점이며 이는 ‘가능성 높음(=상당히 확실함, probable, 6-11점 > 70%)’구간에 해당합니다.

2. **[가능성 높음(=상당히 확실함)]** Amiodarone 복용 후 말초 감각운동신경병증 및 근병증이 발생할 수 있습니다. 보통 투여를 중단한 후에 수개월 이내에 회복되나 때때로 완전히 회복되지 않을 수 있습니다.

3. **[가능함]** Hydrochlorothiazide 복용 후 근경련, 감각이상 이 나타날 수 있습니다.

4. **[가능함]** Warfarin 복용 후 마비, 감각이상, 두통, 가슴·배·관절·근육 또는 기타 통증이 나타날 수 있습니다.

## ▶ 상세 사항

**Amiodarone**은 심방성·심실성부정맥, 기타 다른 부정맥용 제로 치료되지 않는 재발성중증 부정맥, 협심증 등 기초심질환을 수반하는 **부정맥 치료에 사용되는 약물**로서 초기에 **1일 600mg을 8-10일간 경구투여하며 증상에 따라 800-1,000**





mg까지 증량할 수 있습니다. 유지량은 1일 200-400mg으로 1주에 5일간 투여합니다.

그러나 이상반응 발현 빈도가 높고, 생명을 위협하는 간질성 폐렴, 폐포염, 폐섬유증, 간장애 등이 나타났다는 보고가 있으므로 다른 부정맥용제가 효과가 없는 경우에만 투여합니다. 허가사항에 따르면 이 약을 투여할 때에는 환자 또는 그 가족에게 유효성 및 위험성을 충분히 설명하고 가능한 한 동의를 얻어 입원 중에 투여를 시작하도록 하며 또한 치명적인 부정맥 치료에 충분한 경험이 있는 의사에 한하여 응급 시에 충분히 대응할 수 있는 장비를 갖춘 시설에서만 사용하도록 권고하고 있습니다.

Amiodarone을 장기 투여하는 경우 혈장에서의 소실반감기는 19-53일로 매우 길어 투여중지 후에도 혈중 및 지방에 장기간 존재하므로 이상반응 발현에 의해 이 약을 중지 또는 감량하여도 이상반응이 즉시 소실되지 않는 경우가 있습니다.

복용 후 이상반응으로 매우 흔하게( $\geq 10\%$ ) 눈의 각막 미소 침착증, 피부 광과민반응, 구역, 구토, 미각장애 등의 소화기계 이상반응, 흔하게( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ) 피부 색소 침착증, 갑상선 기능저하증, 갑상선기능항진증(때때로 치명적임), 간질성 폐렴, 폐포염, 폐섬유증, 추체외로 진전, 악몽, 수면장애, 서맥 등이 나타날 수 있습니다.

또한 이 약의 투여로 말초 감각운동신경병증 및/또는 근병증



이 발생할 수 있습니다. 보통 투여를 중단한 후에 수개월 이내에 회복되지만 때때로 **완전히 회복되지 않을 수 있습니다.**

Lexicomp®에 의하면 amiodarone 복용 후 근육과 관련하여 아래와 같은 이상반응이 나타날 수 있습니다.

- 근육신경 및 골격계: 진전(경구:  $\leq 9\%$ )
- 시판 후 조사 및 사례 연구에서 보고된 이상반응( $<1\%$ ):  
근육 경련, 근무력증, 근육병증

참고로 환자의 처방에 대한 Lexicomp®의 약물상호작용 분석 결과 **amiodarone과 warfarin**은 치료 수정을 고려해야 하는 D등급, **amiodarone과 nebivolol**, **amiodarone과 hydrochlorothiazide**는 치료 모니터링이 필요한 C등급으로 나타났습니다.

## 약물상호작용

**D amiodarone – warfarin:** amiodarone은 warfarin의 항응고효과를 강화시킬 수 있습니다. Amiodarone이 warfarin에 미치는 항응고효과 강화 작용은 최소 1주일 정도 후에 나타나기 시작하며 다음 몇 주에 걸쳐 증가할 수 있습니다. 그러나 amiodarone 중단 후 warfarin에 의한 효과가 정상범위로 돌아오는 데에는 더 오랜 기간이 걸릴 수 있습니다. 이러한 작용은 amiodarone이 warfarin과 acenocoumarol의 대사에 관여하는 효소들을 억제하기 때문에 나타나는 것으로 보이



며 또한 amiodarone에 포함된 요오드가 갑상선 기능에 영향을 미쳐 warfarin에 대한 신체의 감수성에 변화를 가져왔을 가능성이 있습니다.

**C amiodarone – nebivolol:** amiodarone은 nebivolol과 같은  $\beta$ -blockers의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다. 이로 인해  $\beta$ -blockers에 의한 서맥 효과, AV 차단 등의 이상반응이 증가할 수 있습니다. 또한 amiodarone은 CYP2D6을 억제하여 특정  $\beta$ -blocker의 농도를 증가시킬 수 있는데 특히 병용 시 metoprolol 농도가 상대적으로 더 많이 증가한 연구가 있었습니다.

**C amiodarone – hydrochlorothiazide:** 이 두 약물의 병용은 혈압강하 효과를 증가시킬 수 있습니다. 따라서 병용 시 혈압을 면밀히 모니터링해야 하며 경우에 따라 용량을 조절할 필요가 있습니다.

**A** 알려진 상호작용 없음

**B** 조치를 취할 필요 없음

**C** 치료를 모니터링해야 함

**D** 치료 수정을 고려해야 함

**X** 병용 금기

## ▶ 문헌 조사

→ Amiodarone은 친수성 및 소수성 영역을 동시에 가지고 있는 양친매성 약물로서 세포막 및 소기관의 인지질과 상호작용 할 수 있습니다. Amiodarone은 드물게 급성 근육독성을





나타낼 수 있는데 특히 statins와 동시 투여할 경우 statins에 의한 근육독성을 악화시킬 수 있습니다. 그 결과 운동실조, 신경병증, 심각한 횡문근융해증을 동반한 근육병증 등이 나타날 수 있습니다.

근육생검에 의하면 amiodarone에 의한 근육독성은 주로 자가포식성 액포(autophagic vacuoles)와 신경성 위축으로 나타납니다. Amiodarone은 양친매성 성질을 이용, 약물-지질 복합체를 형성하여 리소좀 효소의 소화에 대해 저항성을 가지게 되며 그 결과 골수성 잔여물(myeloid debris)로 채워진 자가포식성 액포를 생성하여 근육독성을 떨 수 있습니다.

[Massimiliano Filosto, et al.(2019). Late and Severe Myopathy in a Patient With Glycogenosis VII Worsened by Cyclosporine and Amiodarone. *Front. Neurol.*, 07 February 2019.]

→ 일반적으로 amiodarone 복용 후 나타날 수 있는 신경계 이상반응에는 진전, 운동실조, 말초신경병증 등이 있으며 주로 복용 후 1주일 이내에 나타나고 용량 의존적입니다.

미국에서 재발성 심실성 빈맥, 고혈압, 통풍이 있는 62세 남성이 특히 몸쪽의 팔·다리를 포함한 신체의 심각한 위약감(weakness)으로 인해 병원에 입원하였습니다. 환자는 7년 동안 매일 allopurinol 150mg, colchicine 0.5mg을 복용해왔으며 최근 1달간 amiodarone 400mg을 매일 복용하였습니다. 환자의 정신신경계 검사 결과 특별한 이상은 나타나지 않았습니다. 그러나 근육 생검 결과 하나의 커다란 액포 또는 다



수의 작은 액포(공포, vacuoles)를 포함한 섬유에 의한 심각한 액포성 근병증(vacuolar myopathy)이 나타났습니다. 근육 섬유의 크기에 비정상적인 변화가 있었으며 많은 근육 섬유들이 크고 둥근 형태를 나타냈습니다. 커진 액포 내부에는 퇴화된 미토콘드리아, 과립 및 소낭 모양의 잔해 등이 있었습니다. 커진 액포에 근접한 근섬유에서는 유의한 근원섬유의 붕괴(myofibrillar disorganization)가 나타났습니다.

환자는 amiodarone 복용을 중단하고 flecainide 50mg을 1일 2회 복용하였습니다. 8개월 후 근육 생검 결과 이전에 나타났던 액포성 근육병증은 사라졌으며 근육 섬유의 직경은 이전 생검 결과보다 25% 증가하였습니다. 환자의 증상 역시 사라진 상태였습니다.

Amiodarone 유발성 말초신경병증에 대해서는 잘 알려져 있으나 근육병증에 대한 사례 보고는 많지 않았습니다. 이후 amiodarone의 만성 투여에 의해 근육병증과 신경병증이 동시에 나타나는 신경성근육병증이 나타날 수 있다는 사실이 알려졌습니다.

위의 환자는 7년 동안 colchicine을 복용해 왔으며 근육병증이 사라진 후에도 colchicine을 복용하고 있었으므로 전문가들은 환자의 증상을 colchicine이 아닌 amiodarone에 의한 것으로 결론지었습니다. 그러나 colchicine 병용이 환자의 amiodarone 유발성 근육병증 발생에 영향을 미쳤을 가능성





이 있습니다.

Amiodarone에 의한 신경성근육병증은 짧은 기간 동안 적은 용량을 투여하더라도 발생 가능합니다. Amiodarone을 복용하는 환자는 근육병증 및 신경병증의 발생 가능성을 염두에 두어야 할 것입니다.

[R. Fernando Roth, et al.(1990). Amiodarone toxicity: Myopathy and neuropathy. *American Heart Journal*/Volume 119, Issue 5, May 1990, Pages 1223-1225.]

→ Amiodarone은 다이아이오딘화 벤조퓨란 유도체로서 상심실성(supraventricular) 및 심실성 부정맥 치료에 사용되는 약물로서 갑상선, 간, 폐, 피부와 관련된 주요 이상반응이 알려져 있습니다.

5-40개월 동안 부정맥 치료를 위해 amiodarone 복용 후 신경 및 근육계 이상반응을 나타낸 5명의 환자에 대한 사례 보고가 있었습니다. 환자의 연령은 66-72세 사이였으며 모두 1일 용량은 600mg을 초과하지 않았습니다. 환자들의 이상반응은 보행 실조, 진전, 다발성신경병증, (주로 사지의) 근육병증 등으로 나타났습니다. 환자들의 증상은 심각했으며 근육병증이 나타난 한 환자의 경우 amiodarone 복용 중단 후에도 증상이 호전되지 않았습니다. 이는 amiodarone에 의한 신경 및 근육계 이상반응이 비가역적일 수 있다는 사실을 알려줍니다. 이러한 이상반응은 상용량 복용 중에도 나타날 수 있습니다.



이들 중 8개월 동안 1일 400-600mg의 amiodarone을 복용해 온 72세 남성 환자는 다리의 위약감이 점차 심해져 amiodarone 복용을 중단하였으나 16일 후 사망하였습니다. 다른 3명의 환자는 amiodarone 복용 중지 후 2-6주 내에 증상이 회복되었습니다. 그러나 13개월 동안 1일 300mg의 amiodarone을 복용한 68세 여성 환자는 양쪽 팔의 심각한 진전, 불안정한 보행, 사지를 포함한 심각한 근위부(proximal) 근육 약화로 인해 amiodarone 복용을 중단하였는데, 진전은 사라졌으나 1년 후 검사 결과 심각한 근위부 근육 약화가 영구적으로 지속될 것으로 나타났습니다.

진전은 amiodarone에 의한 신경 및 근육계 이상반응 중 가장 흔하고 초기에 나타나는 증상으로서 주로 사지의 진전, 불안정한 걸음걸이(보행 장애)로 나타나며 특히 보행 장애는 갑작스런 넘어짐으로 연결될 수 있습니다. Amiodarone 유발성 근육병증은 팔보다 다리에 영향을 미치는 경향이 있습니다.

[Anderson N.E., et al.(1985). Disabling neurological complications of amiodarone. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 15(3), 300-304.]

## 한국형 인과성 평가 알고리즘 ver 2.0(2009)

시간적 선후관계	<p>▷ 약물 투여와 유해사례 발현의 선후관계에 관한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 선후관계 합당 (+3)</li> <li>· 선후관계 모순 (-3)</li> <li>· 정보없음 (0)</li> </ul>
감량 또는 중단	<p>▷ 감량 또는 중단에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 감량 또는 중단 후 임상적 호전이 관찰됨 (+3)</li> <li>· 감량 또는 중단과 무관한 임상경과를 보임 (-2)</li> <li>· 감량 또는 중단을 시행하지 않음 (0)</li> <li>· 정보없음 (0)</li> </ul>
유해사례의 과거력	<p>▷ 이전에 동일한 또는 유사한 약물로 유해사례를 경험한 적이 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 예 (+1)</li> <li>· 아니오 (-1)</li> <li>· 정보없음 (0)</li> </ul>
병용약물	<p>▷ 병용약물에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 없는 경우 (+2)</li> <li>· 병용약물 단독으로 유해사례를 설명할 수 있는 경우 (-3)</li> <li>· 의심약물과 상호작용으로 설명되는 경우 (+2)</li> <li>· 병용약물에 대한 설명이 없는 경우 (0)</li> <li>· 정보없음 (0)</li> </ul>
비약물요인	<p>▷ 비약물요인에 대한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 비약물요인으로 유해사례가 설명되지 않음 (+1)</li> <li>· 비약물요인으로 유해사례가 설명됨 (-1)</li> <li>· 정보없음 (0)</li> </ul>
약물에 대해 알려진 정보	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 허가사항(label, insert 등)에 반영되어 있음 (+3)</li> <li>· 허가사항에 반영되어 있지 않으나 증례보고가 있었음 (+2)</li> <li>· 알려진 바 없음 (0)</li> </ul>
재투약	<p>▷ 약물 재투여에 관한 정보가 있는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 재투약으로 동일한 유해사례가 발생함 (+3)</li> <li>· 재투약으로 동일한 유해사례가 발생하지 않음 (-2)</li> <li>· 재투약하지 않음 (0)</li> <li>· 정보없음 (0)</li> </ul>
특이적인 검사	<p>▷ 유발검사, 약물농도 검사와 같은 특이적인 검사를 시행하였는가?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 양성 (+3)</li> <li>· 음성 (-1)</li> <li>· 결과를 알 수 없음 (0)</li> <li>· 정보없음 (0)</li> </ul>
<p>▷ 최고 점수 : 19점, 최하 점수 : -13점</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 12점 이상 : 확실함(Certain) &gt; 90%</li> <li>· 6-11점 : 가능성 높음(Probable) &gt; 70%</li> <li>· 2-5점 : 가능성 있음(Possible) 50%</li> <li>· 1점 이하 : 가능성 낮음(Unlikely) &lt; 30%</li> </ul>	